

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



VASCULOPATÍA SÉPTICA

TESIS DOCTORAL

Yolanda Delgado Jiménez

2013

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



VASCULOPATÍA SÉPTICA

TESIS DOCTORAL presentada por la Licenciada en Medicina D.^a Yolanda Delgado Jiménez, para optar al grado de Doctora en Medicina por la Universidad Autónoma de Madrid.

DIRECTOR: Prof. Dr. D. Amaro García Díez.

Madrid, 2013.

PROFESOR DR. D. AMARO GARCÍA DÍEZ, CATEDRÁTICO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID, JEFE DEL SERVICIO DE DERMATOLOGÍA DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE LA PRINCESA:

CERTIFICA: Que el trabajo realizado por D. ^a Yolanda Delgado Jiménez, presentado bajo el título: "*Vasculopatía séptica*", bajo mi supervisión, reúne las condiciones exigibles para ser presentado como tesis doctoral con vistas a la obtención del título de doctor en Medicina y Cirugía.

Y para que así conste, y a los efectos oportunos donde proceda, firma el presente certificado en Madrid a 9 de mayo de 2013.

Fdo. Prof. Dr. D. Amaro García Díez

Catedrático de Medicina de La Universidad Autónoma de Madrid

A mi familia, por su fuerza y apoyo incondicional

AGRADECIMIENTOS

A mi director, el Dr. Amaro García Díez, le agradezco haberme transmitido su amor por la ciencia, su incansable capacidad crítica constructiva, y su esfuerzo insaciable de mejorar día a día. Queda en mí un afecto sincero y desinteresado.

A todo el equipo de Dermatología del Hospital Universitario de La Princesa, por su ayuda diaria y por su cariño y comprensión.

A los Dres. Luis y Celia Requena Caballero, por haber colaborado en la recolección de casos, haberme dado su visión científica y haberme ayudado en la realización de este trabajo.

Al Dr. Maximiliano Aragüés, por su sabiduría, paciencia y su visión objetiva de la realidad, sabiendo en todo momento hacerme ver lo que realmente es importante en la vida.

Al Dr. Javier Fraga, sin cuya ayuda no hubiera sido posible realizar este trabajo. Por su objetividad, su realismo, y sobre todo por su cariño.

A mi familia, sin la cual no sería lo que soy. Su confianza ciega, su amor incondicional. A mis padres por haberme transmitido el amor por el trabajo bien hecho. A mi hermano David que es siempre ejemplo de constancia y dedicación. A la alegría de mis sobrinas María y Rocío, que iluminan todos y cada uno de los días de mi vida.

A David, por su paciencia, su apoyo incondicional, su entusiasmo y el infinito esfuerzo que hace para que mi vida sea más hermosa.

GRACIAS A TODOS DE TODO CORAZÓN.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

1.1. VASCULITIS CUTÁNEAS

1.1.a. Definición

1.1.b. Clasificación

1.1.c. Patogenia

1.1.d. Manifestaciones clínicas

1.1.e. Histopatología

1.2. SEPSIS

1.2.a. Definición y clasificación

1.2.b. Causas

1.3. MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA SEPSIS

1.3.a. Coagulación intravascular diseminada

1.3.b. Invasión vascular por los microorganismos

1.3.c. Vasculitis mediada por inmunocomplejos

1.3.d. Embolismo séptico

1.4. VASCULITIS VERSUS VASCULOPATÍA SÉPTICA

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL TRABAJO

2.1. Justificación

2.2. Objetivos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

4. RESULTADOS

4.1. Epidemiológicos

- 4.2. Microbiológicos
- 4.3. Analíticos
- 4.4. Manifestaciones clínicas
 - 4.4.a. Cutáneas
 - 4.4.a.1. Latencia
 - 4.4.a.2. Tipo de lesión cutánea
 - 4.4.a.3. Distribución de las lesiones
 - 4.4.b. Evolución
- 4.5. Hallazgos histológicos
- 4.6. Clasificación de los pacientes atendiendo a mecanismos patogénicos
- 4.7. Diferencias entre pacientes inmunodeprimidos y no inmunodeprimidos
- 5. DISCUSIÓN
 - 5.1. Epidemiología
 - 5.2. Etiología
 - 5.3. Clínica
 - 5.4. Histopatología
 - 5.5. Mecanismo patogénico
 - 5.6. Comparación entre pacientes inmunodeprimido y no inmunodeprimido
- 6. CONCLUSIONES
- 7. BIBLIOGRAFÍA
- 8. ACRÓNIMOS
- 9. ARTÍCULOS QUE HA DADO LUGAR ESTE ESTUDIO

1.INTRODUCCIÓN

1.1 VASCULITIS CUTÁNEAS

1.1.a Definición

La vasculitis es la inflamación de la pared de los vasos sanguíneos que compromete la función de los mismos conduciendo a fenómenos de hemorragia y/o isquemia ¹⁻³. Se trata de un diagnóstico fundamentalmente histológico, y existe cierta discrepancia entre diferentes autores sobre los requisitos mínimos que debe cumplir una lesión para ser diagnosticada de vasculitis. Algunos autores exigen la presencia de inflamación y signos de daño vascular en forma de necrosis de la pared vascular o de las células endoteliales y necrosis fibrinoide ⁵⁻⁷. Sin embargo, otros autores aplican este término de forma menos restrictiva a casos de inflamación vascular y daños inespecíficos como extravasación hemática, inflamación endotelial, y cariorrexis sin necesidad de presencia de necrosis fibrinoide ⁸.

1.1.b Clasificación

Existen numerosas clasificaciones de las vasculitis, la más sencilla es atendiendo a la etiología y divide a las vasculitis en ¹:

- Primarias o idiopáticas como la vasculitis leucocitoclástica cutánea, la granulomatosis de Wegener, el síndrome de Churg-Strauss y la poliangeitis microscópica.

- Secundarias: como manifestación de una enfermedad del tejido conjuntivo, una infección, una reacción a fármacos o un fenómeno paraneoplásico.
- Incidentales: se trata de un hallazgo histológico al estudiar otra patología (p. ej. una úlcera venosa).

Dada la complejidad, los numerosos tipos de vasculitis y la variabilidad en la presentación clínica e histológica, a lo largo del tiempo se han desarrollado numerosas clasificaciones de las vasculitis cutáneas, cada una de las cuales cuenta con ventajas y desventajas, y no existe ningún sistema de clasificación universalmente utilizado ^{3,7,9}.

Las clasificaciones más frecuentemente usadas para las vasculitis cutáneas primarias son las del 'American College of Rheumatology' (ACR) de 1990 ¹⁰ y la clasificación de consenso de Chapel Hill (CCCH) ^{2,11}. La Clasificación de la ACR se basa en criterios clínicos, mientras que la de la CCCH se basa en criterios patológicos. Estos sistemas de clasificación fueron desarrollados para comparar grupos de pacientes con vasculitis, y no para ser aplicados en la práctica clínica habitual, por lo que su utilización en un paciente concreto genera numerosas limitaciones ³.

Los mayores avances en la clasificación de las vasculitis han sido el reconocimiento del tamaño del vaso sanguíneo que se afecta de forma predominante, la distinción de vasculitis primarias y secundarias y la incorporación de marcadores de la fisiopatología como la inmunofluorescencia.

En 1993 Jorizzo diseña la ‘Working Classification’ con el propósito de crear una clasificación que puedan utilizar diferentes especialistas, que sea útil en la práctica clínica habitual y que tenga en cuenta las manifestaciones clínicas, los datos de laboratorio y las causas subyacentes ⁶. En la tabla 1 se representa esta clasificación. Posteriormente Carlson y Chen ^{1,12} han propuesto una clasificación atendiendo a criterios histológicos, en la que se incluyen vasculitis tanto primarias como secundarias, y en la que tienen en cuenta el tamaño del vaso, la naturaleza del infiltrado inflamatorio y los hallazgos de IFD y de los ANCA (tabla 2). Quizá desde el punto de vista práctico sea más útil que otras clasificaciones más frecuentemente utilizadas como la del ACR y la CCCH.

TABLA 1. PROPUESTA DE CLASIFICACIÓN DE TRABAJO DE LAS VASCULITIS *

I. VASCULITIS NECROTIZANTE DE PEQUEÑO VASO

- A. Venulitis necrotizante
- B. Purpura de Henoch–Schoenlein
- C. Crioglobulinemia mixta esencial
- D. Púrpura hipergammaglobulinémica de Waldenström
- E. Asociada a enfermedades del tejido conjuntivo
- F. Urticaria vasculitis
- G. Eritema elevatum diutinum
- H. Nódulos reumatoideos
- I. Reacciones de la lepra
- J. Vasculitis séptica

II. VASCULITIS NECROTIZANTE DE VASO GRANDE

- A. Poliarteritis nodosa
 - 1. Forma cutánea benigna
 - 2. Forma sistémica
- B. Vasculitis granulomatosa
 - 1. Granulomatosis de Wegener
 - 2. Granulomatosis alérgica
 - 3. Granulomatosis linfomatoide
- C. Arteritis de células gigantes
 - 1. Arteritis de la temporal
 - 2. Enfermedad de Takayasu
- D. Vasculitis de vaso grande asociada a enfermedad del tejido conjuntivo
- E. Vasculitis nodular

*Jorizzo JL: *Classification of vasculitis*. *J Invest Dermatol* 1993, **100**(1):106S-110S.⁶

TABLA 2 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LAS VASCULITIS CUTÁNEAS ATENDIENDO A LA CLASIFICACIÓN HISTOLÓGICA ^{1, 12}

Vasculitis de pequeño vaso

- *Infiltrado neutrofílico*
 - Mediado por inmunocomplejos (IFD+)
 - Angéitis leucocitoclástica cutánea (o vasculitis por hipersensitibilidad)
 - Púrpura de Henoch-Schonlein
 - Edema hemorrágico agudo infantil
 - Urticaria vasculitis
 - Vasculitis fibrosante crónica localizada: eritema elevatum diutinum, granuloma facial, pseudotumores inflamatorios.
 - Vasculitis incidental (IFD -)
 - Síndrome de Sweet y vasculitis pustulosa del dorso de las manos, pioderma gangrenoso.
- *Eosinofílico*
 - Vasculitis eosinofílica
- *Granulomatoso*
 - Erupciones posherpéticas
 - Necrobiosis lipoidica (algunas lesiones)
- *Linfocítico*
 - Infecciones por Rickettsias y virus.
 - Algunos casos de dermatosis liquenoides, p ej. pitiriasis liquenoide, enfermedad injerto contra huésped, perniosis, linfomas de células T: linfoma angiocéntrico de células T, papulosis linfomatoide.
 - Reacciones a fármacos raras y picaduras de artrópodos.

Vasculitis de vaso pequeño y mediano

- *Neutrofílico*
 - Mediado por inmunocomplejos (IFD+)
 - Vasculitis crioglobulinémica
 - Urticaria vasculitis hipocomplementémica
 - Vasculitis de las enfermedades del tejido conjuntivo (p. Ej. lupus, artritis reumatoide, síndrome de Sjögren)
 - Asociado a ANCA / pauci-inmune (IFD -)
 - Granulomatosis de Wegener
 - Poliangeitis microscópicas (poliarteritis nodosa microscópica)
 - Síndrome de Churg-Strauss
 - Vasculitis por ANCA inducida por fármacos.
 - Miscelánea
 - Enfermedad de Behçet
 - **Vasculitis séptica**
 - Enfermedad inflamatoria intestinal
 - Vasculitis asociados a neoplasias malignas
- *Linfocítico*
 - Enfermedad de Degos
 - Infecciones por Rickettsias y virus
 - Vasculitis de las enfermedades del tejido conjuntivo (p.ej. síndrome de Sjögren, vasculitis lúpica)
 - Enfermedad de Behçet

Vasculitis de vaso mediano o grande

- *Neutrofílico*
 - Poliarteritis nodosa, clásica y cutánea
 - Vasculitis (eritema indurado)
- *Eosinófilo*
 - Arteritis temporal juvenil
- *Granulomatoso*
 - Arteritis de células gigantes (de la temporal)
 - Arteritis de Takayasu
 - Erupciones posherpéticas
- *Linfocítico*
 - Síndrome de Sneddon y Enfermedad de Degos
 - Enfermedad de Buerger (tromboangeitis obliterante)
 - Tromboflebitis superficial (enfermedad de Mondor, linfangitis esclerosante)
 - Enfermedad de Kawasaki
 - Arteritis linfocítica trombofílica (arteritis macular, posible variante de PAN)

1.1.c Patogenia

El mecanismo patogénico mejor conocido de las vasculitis cutáneas es una reacción mediada por inmunocomplejos; éstos en presencia de un exceso moderado de antígeno se depositarían en las paredes de los vasos sanguíneos, principalmente las vénulas poscapilares ⁵. Los inmunocomplejos interaccionan con el sistema del complemento generando anafilotoxinas, C3a y C5a, que inician la quimiotaxis de los neutrófilos y liberan aminas vasoactivas que ocasionan la reacción de las células endoteliales. Se liberan citocinas proinflamatorias como la interleucina 1 (IL-1), el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y el interferón- γ , (INF- γ), y otras quimiocinas como la IL-8, proteína quimiotáctica-1 de los monocitos (MCP-1). Estas producen un aumento en la expresión de las selectinas E y P y de las moléculas de adhesión ICAM-1 y VCAM-1 por parte de las células endoteliales. Todo ello va a inducir la migración transendotelial y el reclutamiento de neutrófilos y la activación de los mismos. La degranulación y destrucción de estas células, provoca la liberación de colagenasas y elastasas, y la generación de especies reactivas de oxígeno, que finalmente producirán inflamación y necrosis fibrinoide de las paredes vasculares. Otro mecanismo que se ha implicado es el del daño directo de las células endoteliales (especialmente producida por virus vasculotropos); estos cambios endoteliales también pueden ser indirectos, producidos por una respuesta autoinmune provocada por autoantígenos expuestos ¹³.

1.1.d Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de las vasculitis son consecuencia de la oclusión vascular y daño del endotelio que van a producir fenómenos de inflamación, isquemia y de extravasación hemática. La morfología de la lesión dependerá del tamaño del vaso implicado ^{1,14}, de la inflamación y el edema que se produzca, de la localización anatómica y del estadio evolutivo de la lesión ^{9,13}.

- La afectación leve de pequeños vasos superficiales, se manifiesta como placas urticariformes, que duran más de 24 horas, que habitualmente duelen en lugar de picar, y se resuelven con pigmentación residual en los casos que se haya producido extravasación hemática.
- El daño de vasos superficiales de tamaño algo mayor se traducirá en máculas purpúricas y eritema infiltrado.
- Cuando los vasos que se afectan son vasos dérmicos profundos, la manifestación clínica será púrpura palpable y lesiones vesículoampollosas.
- Las úlceras, los nódulos, las escaras, y la livedo reticularis se relaciona con la afectación de vasos más profundos de mayor tamaño.

Las lesiones suelen afectar a las extremidades inferiores. Si se ven implicados los miembros superiores, el tronco, la cabeza, hay que considerar que es un caso grave y/o que se trata de una vasculitis sistémica¹⁵.

Las manifestaciones clínicas más comunes son:

1. *Púrpura palpable*: es la manifestación más frecuente. Se suele localizar en miembros inferiores y zonas declives, o en zonas sometidas a presión por la ropa. Las lesiones elementales pueden ir desde máculas eritematosas y petequias hasta placas extensas y equimosis. El color puede oscilar desde el eritema rojo vivo o el color violáceo, hasta el pardusco amarillento cuando la extravasación hemática se va resolviendo. Las lesiones purpúricas pueden evolucionar a necrosis produciendo vesículas, ampollas, erosiones y úlceras. Es habitual que un paciente presente diferentes tipos de lesiones de manera simultánea.
2. *Pápulas*: pueden ser pápulas purpúricas, o lesiones urticariformes atípicas de duración mayor de 24 horas, con pigmentación residual. Pueden tener morfología circular o arciforme
3. *Nódulos dérmicos o subcutáneos*: se trata de nódulos inflamatorios, a veces dolorosos, eritematosos, palpables y de pequeño tamaño. En ocasiones se rodean de livedo reticularis. Pueden distribuirse de manera lineal siguiendo el curso de un vaso, y evolucionar hacia la ulceración.
4. *Livedo reticularis*: es un eritema violáceo que sigue un delicado patrón reticular, de localización preferente en los miembros inferiores. Suele ser irregular, con mallas interrumpidas y cierta infiltración.

5. *Lesiones necróticas*: corresponden a estadios más avanzados y/o evolucionados de las lesiones anteriores, como consecuencia de la obstrucción del vaso sanguíneo. Su extensión y profundidad dependerán de la extensión y profundidad del vaso implicado. Las lesiones necróticas localizadas se pueden manifestar como vesículas y/o pústulas. Si la necrosis es extensa, se pueden ver placas necróticas con escara adherente, en caso de que se retire este tejido necrótico, se observa que subyace ulceración.
6. *Pústulas no foliculares (vasculitis pustulosa)*: se suelen acompañar de un anillo purpúrico. Frecuentes en la enfermedad de Behçet, la vasculitis que acompaña a la enfermedad inflamatoria intestinal, la vasculitis con depósitos de IgA y la vasculitis séptica.¹⁶
7. *Gangrena*: es consecuencia de la obstrucción arterial y se puede ver en todas las vasculitis que afectan a los vasos medianos o grandes. Se suele iniciar por una coloración negro azulada de bordes muy bien delimitados. No se trata en sí de una lesión elemental, si no el estadio terminal de otra lesión.

1.1.e Histopatología

El diagnóstico de vasculitis cutánea se confirma por medio de la biopsia de piel. Es importante considerar que la vasculitis es un proceso dinámico y el momento en el que se obtiene la biopsia, condiciona los hallazgos que se encontrarán en el estudio histológico ^{1,7,17}. La vasculitis cutánea de pequeño vaso se presenta inicialmente como una inflamación neutrofílica transmural vascular localizada precozmente en las vénulas

poscapilares de la dermis. La cariorrexis del núcleo de los neutrófilos forma el polvo nuclear. Se pueden ver hematíes extravasados y necrosis fibrinoide en la pared vascular. Pasadas 48-72 horas desde su aparición, el infiltrado puede ser fundamentalmente mononuclear. Las lesiones también se pueden modificar por el tratamiento ¹⁸.

Carlson y Chen han propuesto unos criterios mínimos para alcanzar el diagnóstico de vasculitis (Recuadro 1). Atendiendo a estos criterios, para alcanzar el diagnóstico de vasculitis cutánea, estos autores no consideran imprescindible la presencia de necrosis fibrinoide en los vasos pequeños. Sin embargo, hay otros autores que defienden criterios más estrictos para poder diagnosticar una vasculitis y exigen la presencia de necrosis fibrinoide en la pared vascular además de los otros hallazgos descritos previamente ^{5,19}.

RECUADRO 1. Criterios histológicos diagnósticos de vasculitis cutánea ^{1,12}

| Signos histológicos de vasculitis aguda | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> • PRIMARIOS <ul style="list-style-type: none"> ○ VASOS DÉRMICOS PEQUEÑOS (vénulas y arteriolas) (2 de 3 criterios) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltrado inflamatorio angiocéntrico y/o angioinvasivo ▪ Interrupción o destrucción de la pared del vaso por el infiltrado ▪ Depósito intramural y/o intraluminal de fibrina (necrosis fibrinoide) ○ VASOS DÉRMICOS-SUBCUTÁNEOS MUSCULARES (arterias pequeñas y venas) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Infiltración de la pared vascular por células inflamatorias ▪ Depósito intramural y/o intraluminal de fibrina (necrosis fibrinoide) | |
| | <ul style="list-style-type: none"> • SECUNDARIOS (sugestivos pero no diagnósticos) <ul style="list-style-type: none"> ○ Extravasación hemática ○ Polvo nuclear perivascular (leucocitoclastia) ○ Inflamación, necrosis del endotelio ○ Necrosis de las glándulas ecrinas ○ Ulceración ○ Necrosis |

1.2 SEPSIS

1.2.a Definición y clasificación

La sepsis es un síndrome clínico caracterizado por una respuesta multisistémica a un insulto microbiológico ²⁰. Constituye uno de los problemas de salud pública más importantes, por su morbilidad y mortalidad. Es la 10ª causa de muerte en los Estados Unidos ²⁰⁻²³, la 2ª causa de muerte en los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos ²³ y reduce la calidad de vida de aquellos que sobreviven. Se calcula que la incidencia anual de sepsis en Estados Unidos es de 240 casos por 100000 habitantes ^{20,23} y esta incidencia va aumentando un 8,7% cada año²³. Respecto a España, disponemos de datos que apuntan que la incidencia de sepsis en el año 2007 era de 367 casos por 100.000 habitantes ²⁴.

En 1991 el American College of Chest Physicians (ACCP) y la Society of Critical Care Medicine (SCCM) se reunieron en una conferencia de consenso para definir y aclarar el concepto sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria (SRI) consecuencia de una infección ²⁵. De esta conferencia de consenso, surgieron unos criterios que definían el SRI que fueron revisados en 2001 ²⁶.

El **síndrome de respuesta inflamatoria** resulta de una respuesta inflamatoria desregulada y requiere que se cumplan 2 de los siguientes parámetros ^{26,27}:

- Temperatura >38,5 °C ó < 35 °C.
- Frecuencia cardíaca >90 latidos por minuto.

- Frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto ó
pCO₂ < 32mmHg
- Leucocitosis >12.000 células/mm³ ó leucopenia < 4.000
células/mm³ ó >10% de formas inmaduras.

En la revisión de la conferencia de Consenso de la ACCP/SCCM de 2001²⁶, también e definen unos **criterios diagnósticos de sepsis**, que son la presencia de infección confirmada o sospechada y una serie de parámetros que se detallan en la tabla 3. Estas alteraciones no son exclusivas de la sepsis y pueden verse en otros cuadros, por lo que los autores recomiendan revisar todos los parámetros descritos en la tabla, y si no hay otra causa que explique las alteraciones encontradas, considerar la posibilidad de que el paciente ‘se encuentre séptico’. No definen el número de parámetros alterados necesarios para que se catalogue al paciente de séptico.

Infección se define como la invasión de un tejido o líquido de la cavidad corporal normalmente estéril, por microorganismos patógenos o potencialmente patógenos.

Así mismo se define ‘**sepsis grave**’ como aquella sepsis que presenta complicaciones de fracaso orgánico y ‘**shock séptico**’ como un fracaso circulatorio agudo que se manifiesta como hipotensión arterial no explicable por otras causas.

TABLA 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE SEPSIS (INFECCIÓN SOSPECHADA O CONFIRMADA)**PARÁMETROS GENERALES**

- Fiebre ($>38.3^{\circ}\text{C}$) o hipotermia $<36^{\circ}\text{C}$
- Frecuencia cardíaca >90 lpm o >2 SD sobre el valor normal para la edad
- Taquipnea >30 rpm
- Alteración del estado mental
- Edema importante ó balance hídrico positivo (>20 ml/kg en 24 h)
- Hiperglucemia (glucosa plasmática >110 mg/dl) en ausencia de diabetes

PARÁMETROS INFLAMATORIOS

- Leucocitosis $>12,000/\mu\text{l}$ o leucopenia $<4,000/\mu\text{l}$
- Recuento de leucocitos con $>10\%$ de formas inmaduras
- Proteína C reactiva plasmática >2 SD por encima de los parámetros normales
- Procalcitonina plasmática >2 SD por encima de los parámetros normales

PARÁMETROS HEMODINÁMICOS

- Hipotensión arterial (presión sistólica <90 mm Hg, presión media <70 mm Hg, o disminución de la presión arterial sistólica >40 mmHg en adultos o <2 SD por debajo de lo normal para la edad)
- Saturación de oxígeno venosa $>70\%$
- Índice cardíaco >3.5 l min $^{-1}$ m $^{-2}$

PARÁMETROS DE DISFUNCIÓN DE ÓRGANOS

- Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 <300$)
- Oliguria aguda (excreción de orina <0.5 ml kg $^{-1}$ h $^{-1}$ o <45 mM/l durante al menos 2 h)
- Aumento de creatinina ≥ 0.5 mg/dl
- Alteraciones de la coagulación (INR >1.5 o TTPA >60 s)
- Ileo (ausencia de ruidos intestinales)
- Trombocitopenia (recuento de plaquetas $<100,000/\mu\text{l}$)
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina plasmática total >4 mg/dl)

PARÁMETROS DE PERFUSIÓN TISULAR

- Hiperlactasemia (>3 mmol/l)
- Disminución del relleno capilar o cianosis

1.2.b Causas

La sepsis es un síndrome determinado por la respuesta del individuo al insulto microbiológico causante de la infección. Por lo tanto va a depender de factores del huésped y factores de la infección (microorganismo y sitio de la infección).

○ FACTORES DEL HUÉSPED

Un gran porcentaje de la población tiene riesgo de padecer sepsis. Entre los factores de riesgo más aceptados están: la edad avanzada (>65 años) y la inmunosupresión (bien sea por neoplasias malignas, enfermedades que cursen con inmunosupresión como el SIDA o por la administración de tratamiento inmunosupresor o por trasplante de órganos).

Existen numerosos factores asociados al aumento de la incidencia de sepsis grave, entre los más aceptados están ^{21,28}:

- El envejecimiento de la población y la supervivencia de enfermedades crónicas debilitantes
- El aumento de la supervivencia de los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, que les predispone a sufrir infecciones graves.
- La mayor utilización de procedimientos invasivos en la práctica médica
- El incremento de condiciones que precisan el empleo de medicación inmunosupresora.

- El aumento de microorganismos resistentes a los antibióticos que se utilizan de forma generalizada.

- SITIO DE LA INFECCIÓN

Las infecciones primarias que con mayor frecuencia son responsables de sepsis son: la neumonía, las infecciones del torrente circulatorio (incluida la endocarditis infecciosa), las infecciones relacionadas con los catéteres intravenosos, las infecciones genitourinarias, las infecciones gastrointestinales y las infecciones del sitio quirúrgico ^{21,22,29,30}.

El foco de infección influye en la mortalidad, de modo que ésta es mayor cuando el sitio primario de la infección es la cavidad abdominal o en las infecciones primarias del torrente circulatorio ³⁰.

- MICROORGANISMO RESPONSABLE

En las últimas décadas se ha visto un cambio progresivo en los organismos responsables de la sepsis. Hasta la década de los 80 existía un predominio de la sepsis producida por organismos Gram-negativos ²¹ sin embargo, se ha objetivado un aumento de los casos de sepsis causada por microorganismos Gram-positivos, de modo que en el año 2.000 en los Estados Unidos, las bacterias Gram-positivas eran responsables del 52,1% de los casos de sepsis y las bacterias Gram-negativas del 37,6% ²³, mientras que el resto de los casos estaban producidas por organismos anaerobios (1%), hongos (4,6%) o se trataba de infecciones polimicrobianas (4,7%). En estudios europeos se ha

demostrado esta predominancia de las infecciones por organismos Gram-positivos como responsables de la sepsis³⁰.

El microorganismo responsable también influye en la mortalidad y se ha visto que esta es mayor cuando la sepsis está producida por *Pseudomonas* spp. y organismos Gram-negativos ³⁰. Cada vez son más frecuentes las resistencias a antibióticos, especialmente en las infecciones hospitalarias, lo que aumenta tanto la incidencia como la morbilidad de la sepsis adquirida en los hospitales ²⁸.

1.3 MANIFESTACIONES CUTÁNEAS DE LA SEPSIS

PATOGENIA

Las lesiones cutáneas en la sepsis están producidas por cuatro mecanismos patogénicos diferentes ^{31,32}:

- a. Coagulación intravascular diseminada (CID).
- b. Invasión de la pared vascular por los microorganismos.
- c. Vasculitis mediadas por inmunocomplejos.
- d. Embolismo séptico.

En un determinado paciente varios de estos mecanismos pueden estar implicados.

1.3.a Coagulación intravascular diseminada (CID)

1.3.a.1 Etiología y patogenia

La coagulación intravascular diseminada es un síndrome clínico ocasionado por la activación sistémica de la coagulación. Esta activación va a producir una trombosis generalizada de la microvascularización (que causará isquemia y necrosis) y el consumo de los factores de la coagulación y de las plaquetas que conducirá a fenómenos de hemorragia ^{4,33}.

La CID puede ser secundaria a diferentes enfermedades: infecciones graves, neoplasias malignas, traumatismos, complicaciones obstétricas, necrosis de órganos como ocurre en la pancreatitis, reacción tóxica como picaduras de serpientes, entre otros ⁴. La sepsis es una de las principales causas de CID y hasta el 35% de los casos de sepsis grave se puede complicar con CID ³⁴.

En condiciones fisiológicas las células endoteliales y los monocitos no expresan el factor tisular (glicoproteína de membrana). La agresión del microorganismo responsable de la sepsis a través de las endotoxinas o exotoxinas, provoca la expresión del factor tisular por estas células desencadenando la cascada de la coagulación por la vía extrínseca ⁴. Esta activación de la coagulación no es correctamente anulada por las vías naturales de la anticoagulación (antitrombina III, proteína S o el inhibidor del factor tisular) que se encuentran a su vez inhibidas. Tampoco se produce una fibrinólisis adecuada, lo que hace que se acumulen los trombos de fibrina en los vasos de pequeño y mediano tamaño (figura 1). A su vez, todo esto ocasiona un consumo de los factores de la coagulación y de las plaquetas favoreciendo los fenómenos hemorrágicos.

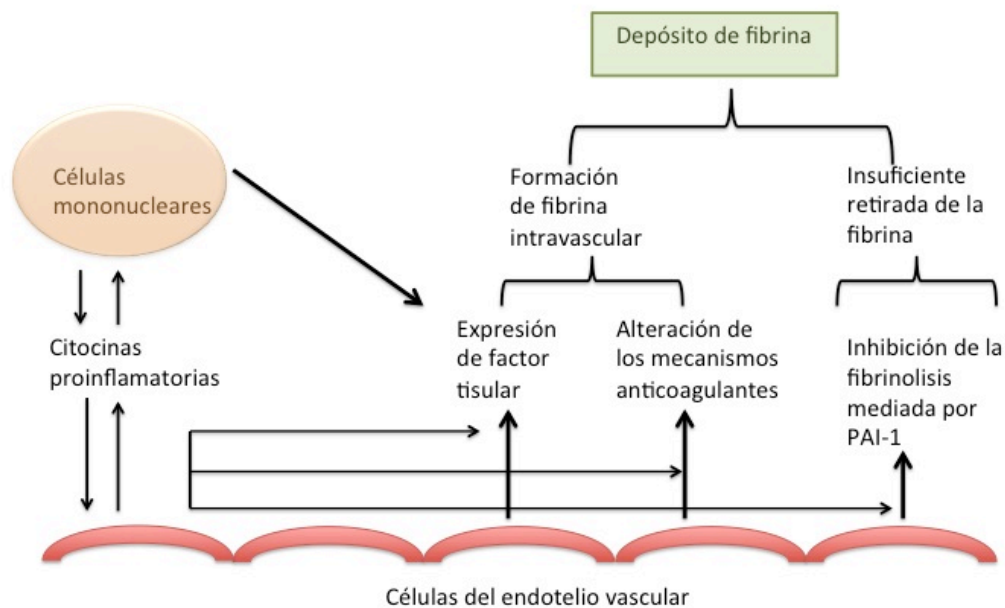


Figura 1. Representación esquemática de la coagulación intravascular diseminada.

Reproducida de 'Levi M. Disseminated Intravascular coagulation. Crit Care Med 2007; 35:2191–2195.⁴

1.3.a.II Clínica

De acuerdo a los mecanismos patogénicos implicados, la CID se presenta en la clínica como una enfermedad tromboembólica en forma de disfunción multiorgánica o como enfermedad hemorrágica, o lo que es más frecuente como una combinación de ambos fenómenos ³⁵. Suele comenzar como equimosis espontáneas, petequias, hemorragia por las mucosas, sangrado prolongado por los lugares de inserción de los catéteres, o hemorragia en las heridas quirúrgicas. Hay

dos síndromes clínicos asociados a CID: la púrpura fulminans y la gangrena simétrica periférica.

- (I) La púrpura fulminans es un cuadro especialmente grave que se asocia en la mayoría de los casos a CID. Las lesiones iniciales son máculas eritematosas bien delimitadas, que progresan rápidamente a la formación de lesiones necróticas hemorrágicas negro-azuladas, sobre las que pueden aparecer vesículas y ampollas. En 24-48 horas aparece necrosis cutánea e incluso necrosis de otras partes blandas más profundas ³⁶.
- (II) La gangrena periférica simétrica (GSP) es un cuadro clínico que se define como el desarrollo súbito de púrpura y gangrena simétrica, de 2 o más zonas distales (manos, pies, nariz y genitales)³⁷. Suele comenzar como frialdad, palidez y dolor de las zonas afectadas que rápidamente evoluciona a acrocianosis y gangrena franca. Habitualmente comienza en las zonas distales de la piel y progresa proximalmente ³⁸.

En la práctica clínica el diagnóstico de CID se puede realizar mediante el recuento de plaquetas, la determinación de los tiempos de coagulación y de productos de degradación del fibrinógeno (como el D-dímero). Suelen ser más útiles las determinaciones seriadas que una única medición ^{35,39}. En el año 2001, el comité de CID de la '*International Society on Thrombosis and Haemostasis*' diseñó un algoritmo de 5 pasos para el diagnóstico de '*CID franca*' ⁴⁰. En este algoritmo el

primer paso es evaluar si el paciente tiene una causa subyacente que explique que padezca una CID, el segundo paso es la determinación de parámetros generales de la coagulación (recuento de plaquetas, tiempo de protrombina, fibrinógeno, monómeros solubles de fibrina o productos de degradación del fibrinógeno). Un tercer paso adjudica una puntuación a la alteración de los parámetros antes descritos. En el cuarto paso se calcula la puntuación global. Y en un quinto paso si la puntuación es mayor o igual de 5 se considera que tiene una CID franca, y si es menor de 5 es sugestiva pero no franca y se recomienda repetir las pruebas en 48 horas. (Recuadro 2)

Recuadro 2- ALGORITMO PARA EL DIAGNÓSTICO DE CID FRANCA.⁴⁰

1. Valoración del riesgo: ¿existe una enfermedad subyacente que pueda ser responsable de la CID?

SÍ- CONTINUAR

NO- NO UTILIZAR ESTE ALGORITMO

2. Solicitar parámetros de la coagulación (plaquetas, tiempo de protrombina, fibrinógeno, productos de degradación del fibrinógeno)

3. Puntuación de los hallazgos encontrados en las pruebas de coagulación

- **Plaquetas (>100= 0 <100=1 <50=2)**

☐

- **Productos de degradación del fibrinógeno
(no aumentado=0; discreto aumento=2; muy aumentado =3)**

☐

- **Tiempo de protrombina
(>3 seg=0; >3 seg y <6 seg=1; >6 seg=2)**

☐

- **Fibrinógeno (<1g/l=0, >1g/l=1)**

☐

4. Calcular puntuación total

☐

**5. Si ≥ 5 , compatible con CID franco, repetir a diario
Si < 5 , compatible con CID no franco, repetir durante 1-2 días**

1.3.b.II Clínica

1.3.a.III Histopatología

En la biopsia cutánea de las lesiones iniciales de CID, se observan trombos de fibrina en los capilares y las vénulas de la dermis papilar y en ocasiones también de la dermis reticular y el tejido celular subcutáneo. Se suele ver hemorragia, pero no se observa vasculitis ni inflamación. Las lesiones más evolucionadas muestran necrosis epidérmica, ampollas subepidérmicas, hemorragia extensa y necrosis de las glándulas ecrinas, los folículos pilosos y la dermis papilar ⁴¹.

1.3.b Invasión vascular por los microorganismos

1.3.b.I Etiología y patogenia

La invasión directa del vaso sanguíneo por parte del microorganismo ocasionaría disrupción del mismo, con fenómenos de hemorragia y lesiones purpúricas ^{31,32}.

Este mecanismo ha sido descrito en casos de infección por *N. meningitidis*, *P. aeruginosa*, infecciones fúngicas diseminadas (*Candida*, *Aspergillus* y *Mucor* spp), e infecciones por *Rickettsias* spp.

1.3.b.II Clínica

La presentación clínica va a depender, entre otros factores, del microorganismo que ocasiona el cuadro:

- *Neisseria meningitidis*: la clínica se suele presentar como pequeñas máculas que aumentan rápidamente de tamaño y se convierten primero en pápulas y después en lesiones purpúricas. Puede manifestarse como un exantema petequeial diseminado. Pueden aparecer lesiones vesiculosas y necróticas.³²
- *Pseudomonas aeruginosas*: puede manifestarse como ectima gangrenoso, que es un cuadro clínico singular. Las lesiones se localizan frecuentemente en zonas apocrinas (ingles, axilas) aunque se ha visto en otras localizaciones. Comienzan como una mácula, o un nódulo eritematoso, que evoluciona rápidamente a la formación de una ampolla y/o pústula, que cuando se rompe deja una úlcera en sacabocados con la base necrótica. La lesión más evolucionada es una lesión necrótica, negro-violácea, deprimida, con una escara adherida ^{32,42,43}. Aunque clásicamente el ectima gangrenoso se ha asociado a la infección por *Pseudomonas spp* ^{42,44}, otros muchos microorganismos pueden producir lesiones similares como *Fusarium spp* ⁴⁵, *Morganella morganii* ⁴⁶, y *Citrobacter freundii* ⁴⁷ entre otros.
- Las infecciones fúngicas son más frecuentes en pacientes inmunodeprimidos. La candidiasis diseminada se suele manifestar como lesiones papulosas o nodulares, que pueden estar centradas por una

pústula y mostrar un halo eritematoso alrededor ^{48 32}. Aspergillus y Mucor spp. tienen predilección por la invasión vascular, las lesiones suelen aparecer como escaras negras, debidas al infarto por la oclusión vascular y escasa inflamación ³¹.

- Las infecciones por *Rickettsias spp.*. La clasificación más utilizada divide a las rickettsiosis en dos grupos el de las fiebre manchadas y el de las fiebres tíficas. Estos microorganismos ocasionan lesiones cutáneas debido a la invasión vascular. En nuestro entorno las 2 entidades más frecuentes de estos grupos son la fiebre botonosa mediterránea (producida por *R. conorii*) y el tifus murino (producida por *R. typhi*)⁴⁹.
 - En la fiebre botonosa mediterránea, el vector transmisor es la garrapata. Comienza con una lesión necrótica, con halo eritematoso en la zona de inoculación (picadura de la garrapata), lo que se denomina la mancha negra. Posteriormente se produce un exantema maculopapuloso generalizado con afectación de las palmas y las plantas que puede ser petequial o equimótico y que a veces se necrosa. ^{32,43}. Todo esto se acompaña de malestar general, fiebre alta, cefalea ⁴⁹.
 - Respecto al tifus murino, el vector transmisor es la pulga de la rata, aunque también puede ser transmitido por la pulga del gato. Tras la inoculación se produce un cuadro de fiebre, cefalea, artromialgias, y un exantema tenue, generalizado, que respeta palmas y plantas ⁴⁹

1.3.b.III Histopatología

- *Neisseria meningitidis*: la biopsia de piel mostrará un daño vascular difuso, trombos de fibrina, necrosis vascular y hemorragia perivascular. Se puede demostrar la presencia de meningococos tanto en las células endoteliales como en los neutrófilos que infiltran el endotelio ^{32,50}.
- *Pseudomonas aeruginosa*: las lesiones de ectima gangrenoso suelen mostrar necrosis epidérmica con hemorragia e infartos dérmicos que se acompañan de un infiltrado inflamatorio mixto compuesto de linfocitos, histiocitos y neutrófilos. Se pueden identificar bacilos Gram-negativos en la dermis y en la media y adventicia de las vénulas. No es raro encontrar vasculitis y trombosis ⁵¹.
- Las infecciones fúngicas
 - candidiasis diseminada: el estudio de la biopsia cutánea suele demostrar la presencia de necrosis dérmica, hemorragia e infiltrados linfocíticos perivasculares. Se pueden observar levaduras y pseudohifas, a veces acompañados de imágenes de vasculitis leucocitoclástica ^{37,51}.
 - En casos de infección por *Aspergillus* se suelen observar abscesos en la dermis, con necrosis central y pus, y están rodeados de granulomas. Los hongos se pueden ver en el centro necrótico de la lesión. En los casos de diseminación hematógnea, las hifas del hongo se pueden ver en el lumen de los vasos dérmicos

trombosados. Con respecto a la infección por *Mucor spp* se observan las hifas (gruesas, no septadas) invadiendo los vasos sanguíneos, con vasculitis, y trombosis, hemorragia e infarto.⁵¹

- *Rickettsias spp.* las rickettsias invaden el citoplasma y el núcleo de las células endoteliales donde se multiplican, se produce destrucción celular, con necrosis de la media y de la íntima y como consecuencia trombosis, microinfartos y extravasación hemática³². La escara necrótica de la mancha negra mostrará necrosis coagulativa de la epidermis y la dermis superficial, en ocasiones acompañada de cambios vasculíticos y un infiltrado de macrófagos en la base. En cuanto al exantema suele mostrar una vasculitis linfocítica. Se observa hiperplasia endotelial y trombos fibrinoplaquetarios intravasculares no oclusivos, acompañados de vasculitis linfocítica y leucocitoclástica. Se puede observar extravasación hemática en la dermis⁵¹.

1.3.c Vasculitis mediadas por inmunocomplejos

1.3.c.I Etiología y patogenia

Se trataría de una vasculitis mediada por inmunocomplejos (reacción III de Coombs and Gell). Tras la exposición a los antígenos del microorganismo, se formarían complejos antígeno-anticuerpo solubles (inmunocomplejos circulantes). Cuando existe un exceso de antígeno, los inmunocomplejos se depositan en la pared de los vasos sanguíneos, y se inicia una cascada de eventos que producirán

el daño de la pared vascular, la extravasación hemática y los fenómenos isquémicos ⁵².

Las vasculitis asociadas a sepsis e infección grave por bacterias corresponde al 1,2% de todas las vasculitis ¹⁷. En un estudio retrospectivo realizado en Galicia de las vasculitis leucocitoclásticas diagnosticadas, el 2,9% (4 de 138) estaban relacionadas con infección bacteriana ⁵³.

Las infecciones bacterianas que con mayor frecuencia se asocian a vasculitis cutáneas son la meningococcemia y la endocarditis⁵³⁻⁵⁵ pero hay otros muchos microorganismos que se han visto relacionados como *Klebsiella pneumoniae* ⁵⁶, *Brucella melitensis* ⁵⁷ y *Neisseria gonorrhoeae* ⁵⁸.

1.3.c.II Clínica

Como ya se ha comentado previamente, la forma de presentación más frecuente de la vasculitis cutánea de pequeño vaso es la púrpura palpable (bien en forma de petequias o de máculas equimóticas), se afectan fundamentalmente los miembros inferiores y zonas declives . Cuando están afectados vasos de tamaño medio se manifiesta como nódulos, úlceras, livedo reticularis e infartos digitales ¹⁴.

1.3.c.III Histología

Respecto a los hallazgos histológicos en la biopsia cutánea, clásicamente se describía que la vasculitis asociada a sepsis tenía unas peculiaridades que permitían diferenciarla de la vasculitis leucocitoclástica primaria y que eran: (i) la afectación de vasos superficiales y profundos, (ii) la presencia de trombos ocluyendo la luz vascular, (iii) necrosis más marcada y (iv) la ausencia de necrosis fibrinoide en la pared de los vasos ¹⁹. Hoy día se tiende a pensar más que la vasculitis séptica comprende un amplio espectro de hallazgos histológicos que van desde una 'pseudovasculitis' producida por trombos endovasculares sin inflamación, hasta una verdadera vasculitis neutrofílica ⁵⁹.

1.3.d. Embolismo séptico

1.3.d.I Etiología y patogenia

Se trata de la liberación de émbolos que contienen bacterias a partir de un foco infeccioso endovascular. Estos émbolos se depositarán en las zonas distales del árbol vascular produciendo las lesiones cutáneas. Este mecanismo está descrito fundamentalmente en endocarditis bacteriana ^{31,32} y en pseudoaneurismas infectados tras la realización de procedimientos endovasculares ⁶⁰⁻⁶⁴.

El embolismo séptico tras la realización de procedimientos endovasculares, está descrito tras la infección de derivaciones aorto-femorales ⁶⁵, tras la realización

de cateterismos y de angioplastia trasluminal percutánea ^{60,64,66,67} y por la infección de catéteres intraarteriales para monitorización hemodinámica ^{68,69}. Durante la realización del procedimiento, se produciría una lesión de la pared vascular (con o sin formación de pseudoaneurisma), que será posteriormente colonizada por microorganismos, y por tanto constituirán el foco séptico ^{60,64,66}. La suelta de bacterias a partir de este foco dará lugar a bacteriemia, y a manifestaciones de embolismo séptico. El microorganismo causal más frecuente es el *Stafilococcus aureus*, aunque se han visto otros patógenos implicados.

1.3.d.II Clínica

Las lesiones cutáneas asociadas a *endocarditis infecciosa* son las petequias, las hemorragias en astilla, los nódulos de Osler y las lesiones de Janeway ^{70,71}. Los nódulos de Osler y/o las lesiones de Janeway están presentes en el 3-6 % de los casos de endocarditis bacteriana ⁷². En las descripciones iniciales se decía que los nódulos de Osler estaban asociados a endocarditis subagudas/crónicas, mientras que las lesiones de Janeway a endocarditis agudas⁷³, aunque estudios posteriores han cuestionado esta afirmación ^{74,75}.

Los *nódulos de Osler* fueron descritos a finales del siglo XIX, como nódulos dolorosos, eritematosos, de centro más claro, de aparición súbita, en el pulpejo de los dedos de las manos y los pies, y en la eminencia tenar e hipotenar. Inicialmente se postuló que se originaban por microémbolos sépticos. Sin embargo, estudios histológicos posteriores pusieron en tela de juicio esta teoría y aún hoy, existe

controversia sobre su patogenia ⁷⁶. Las *lesiones de Janeway* son máculas eritemato-violáceas, de aspecto hemorrágico, no dolorosas situadas en las palmas y en las plantas, que se consideran causadas por émbolos sépticos.

En cuanto al *embolismo séptico por infección de dispositivos endovasculares* se presenta como sepsis, con fiebre y lesiones cutáneas limitadas a la extremidad que irriga la arteria que ha servido de acceso al procedimiento endovascular. Se ha descrito la presencia de pápulas y máculas eritematosas, que no blanquean a la presión ^{61,67}, púrpura palpable ⁶⁴, lesiones pápulo-pustulosas, y livedo reticularis ⁶⁰, lesiones de Janeway ^{67,68}, nódulos de Osler y hemorragias en astilla ^{68,69,77}

1.3.d.III Histología

Los primeros estudios histológicos que se hicieron de los *nódulos de Osler*, mostraron un infiltrado inflamatorio neutrofílico de la pared vascular sin presencia de émbolos ni de bacterias, lo que hizo postular que se trataba de un fenómeno no embólico, sino inflamatorio ⁷⁰. Estudios anatomopatológicos posteriores de estas lesiones mostraron hallazgos diferentes, con presencia de microabcesos y de émbolos, lo que llevó a plantear la posible etiología embólica de estas lesiones ^{78,79}. Respecto a la histología de *las lesiones de Janeway*, se suele encontrar microabcesos dérmicos con presencia de bacterias, neutrófilos infiltrando la pared vascular, y trombos ocluyendo la luz de los vasos sanguíneos ^{75,80,81}. Estos hallazgos han llevado a pensar que las lesiones de Janeway y los nódulos de Osler tienen una patogenia común, y una presentación clínica diferente

debido a la diferente localización de los émbolos en la microanatomía de los vasos sanguíneos. En el caso de los nódulos de Osler estos émbolos se localizarían en el glomus de las arteriolas, por lo que serían lesiones dolorosas y sobrelevadas ^{70,74,75}.

El estudio histológico de las lesiones cutáneas secundarias al *embolismo séptico por infección de dispositivos endovasculares* muestra un infiltrado inflamatorio neutrofílico, de disposición perivascular, y a veces infiltrando la pared de los vasos sanguíneos, presencia de trombos endovasculares e identificación de microorganismos en la dermis, y en ocasiones en los trombos ^{60,64}.

1.4 VASCULOPATÍA VERSUS VASCULITIS SÉPTICA

En la literatura se ha utilizado clásicamente el término de ‘vasculitis séptica’ sin que se pueda encontrar una definición clínica ni histológica precisa del mismo. Algunos autores se han referido a ella como un tipo de vasculitis con características histológicas distintivas, y consideran necesarios unos criterios como la presencia de trombos y la ausencia de necrosis fibrinoide para poder hacer el diagnóstico histológico de vasculitis séptica ¹⁹. Una definición más reciente es ‘una variante de vasculitis neutrofílica de pequeño vaso asociada a septicemia debido a diferentes organismos’ ¹². Magro y cols describen la vasculitis séptica como *‘vasculitis leucocitoclástica pandérmica, con trombos que contienen bacterias y neutrófilos, neutrofilia extravascular que puede ser en forma de microabcesos del tipo de la dermatitis herpetiforme, y exocitosis de neutrófilos, y edema de la dermis papilar* ⁸².

Carlson y cols ⁵⁹ apuntan que la infección puede dañar a los vasos sanguíneos por diferentes mecanismos y producir ‘vasculitis séptica’. Aunque emplean el término ‘vasculitis’, destacan que los hallazgos histológicos de estas lesiones abarcan un amplio espectro que puede ir desde una ‘vasculopatía trombótica’ a una auténtica ‘vasculitis neutrofílica’.

Esta aproximación a las lesiones cutáneas producidas por la sepsis como una ‘vasculopatía’ podría ser más útil en la práctica clínica, y evitaría caer en errores de nomenclatura, pudiéndose englobar las lesiones cutáneas que aparecen en el contexto de la sepsis como ‘vasculopatía séptica’.

2. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO Y OBJETIVOS

2.1 JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

- Determinar si los distintos mecanismos patogénicos y/o los distintos microorganismos responsables de la sepsis producen manifestaciones cutáneas con morfología clínica y/o histológica distintiva.
- La morfología clínica de las lesiones ha sido descrita en determinados contextos como la meningococemia ^{83,84}, la gonococemia ^{85,86}, el ectima gangrenoso ^{42,44,46,47}, la GSP ^{37,38}, la endocarditis infecciosa ^{70,73,78}. Sin embargo, no encontramos una serie de casos que detalle las manifestaciones cutáneas de la sepsis/vasculitis séptica, los organismos implicados, la evolución de estas lesiones, su presencia en pacientes inmunodeprimidos y el pronóstico de los pacientes.
- Desconocemos si las manifestaciones clínicas de la vasculopatía séptica se correlaciona con el mecanismo patogénico responsable de las lesiones cutáneas.
- Respecto a los hallazgos histológicos existe discrepancia entre los autores. Algunos defienden que la vasculitis séptica es una entidad diferente a la

vasculitis leucocitoclástica cutánea, y que el estudio histológico de las muestras de piel permite diferenciarlas ¹⁹. Pero si asumimos que las lesiones cutáneas en el contexto de la sepsis pueden estar producidas por diferentes mecanismos patogénicos, con diferentes hallazgos en el estudio histológico, y que varios de estos mecanismos patogénicos se pueden dar en un mismo paciente, los hallazgos histológicos pudiera ser que también se solapasen.

2.2 OBJETIVOS

1. Describir los datos epidemiológicos de los casos de vasculopatía séptica, prestando especial atención a las características de los pacientes que pueden hacerlos más susceptibles a padecer infecciones graves o sepsis, fundamentalmente condiciones que pueden suponer inmunosupresión.
2. Analizar el foco infeccioso primario de la sepsis y el microorganismo responsable. Evaluar si se ha producido un cambio en los microorganismos implicados en el periodo que comprende el estudio.
3. Evaluar las manifestaciones clínicas de los casos:
 - Cronología de las lesiones cutáneas.
 - Tipo, morfología, número y localización de las mismas.
 - Evolución del cuadro clínico y pronóstico.
4. Estudiar los hallazgos histológicos de las biopsias cutáneas de las lesiones .

Detallando los datos más frecuentemente relacionados con vasculopatía asociada a sepsis: presencia de trombos intraluminares, infiltrado

inflamatorio (localización y tipo), afectación profunda de la lesión, necrosis epidérmica y de anejos, presencia y localización de los microorganismos.

5. Clasificar a los pacientes atendiendo a mecanismos patogénicos que se han descrito como responsables de producir las lesiones cutáneas en la sepsis:
 - 5.1. Coagulación intravascular diseminada
 - 5.2. Infiltración de la pared vascular por el microorganismo
 - 5.3. Vasculitis de mecanismo inmunológico
 - 5.4. Embolismo séptico
6. Comparar las diferencias microbiológicas, clínicas e histológicas entre pacientes inmunodeprimidos y no inmunodeprimidos

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio ambiceptivo entre 1987 y 2007 (retrospectivo de 1987 a 2001 y prospectivo de 2002 a 2007), de los casos de vasculopatía séptica diagnosticados en tres hospitales universitarios: Hospital Universitario de La Princesa (Madrid), Fundación Jiménez Díaz (Madrid) y el Instituto Valenciano de Oncología (Valencia) durante el periodo comprendido entre 1987 y 2007. El Hospital Universitario de la Princesa es un hospital que no cuenta con servicio de Pediatría por lo que sólo atiende población adulta.

Definimos ‘vasculopatía séptica’ como los cambios vasculares (infiltración de la pared vascular por neutrófilos, edema, leucocitoclasia, necrosis fibrinoide y trombos) que aparecían en pacientes con sepsis.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

I. Incluimos todos los pacientes que cumplieran los 3 criterios:

1. **Presencia de sepsis bacteriana**, definida como:

- a. Síndrome de respuesta inflamatoria aguda. Se requería la presencia de al menos 2 de los siguientes síntomas:
temperatura corporal mayor de 38°C o menor de 36°C,
frecuencia cardíaca de más de 90 latidos por minuto,
taquipnea de más de 20 respiraciones por minuto, o PaCO₂ de menos de 32 mmHg, leucocitosis de más de 12.000/l o

leucopenia de menos de 4.000/l o desviación a la izquierda de más del 10% ²¹.

- b. Hemocultivos positivos.

2. Lesiones cutáneas, localizadas o generalizadas, clínicamente compatibles con vasculitis, que incluyen:

- a. lesiones purpúricas palpables
- b. petequias
- c. pústulas
- d. vesículas o ampollas hemorrágicas
- e. lesiones necróticas
- f. hemorragias en astilla
- g. livedo reticulares
- h. nódulos subcutáneos y/o
- i. nódulos de Osler y lesiones de Janeway.

3. Observación de **daño vascular en la biopsia cutánea** definido como la presencia de trombos y/o necrosis fibrinoide.

II. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Quedaron excluidos del estudio:

- a. todos los pacientes que presentaban enfermedades que ocasionan oclusión de los vasos sanguíneos (vasculopatía trombótica). Estas patologías fueron descartadas con los estudios inmunológicos y trombofílicos adecuados (púrpura trombocitopénica trombótica, síndrome antifosfolípido, enfermedades producidas por crioglobulinas o crioaglutininas).
- b. Aquellos pacientes que, aunque cumplieran criterios de sepsis, no tenían hemocultivos positivos.

Para evaluar si a lo largo del tiempo se ha producido un cambio en los microorganismos que producen vasculopatía séptica, cotejamos 2 décadas diferentes: 1987-1996 y 1997-2007. En estos 2 periodos de tiempo comparamos 3 grupos de microorganismos: Gram negativos + polimicrobiana (puesto que en todos los casos de sepsis polimicrobiana había al menos 1 microorganismo Gram negativo) , Gram positivos, y meningococo.

Los datos que se analizaron fueron:

1. Epidemiológicos

2. Microbiológicos

- a. **Foco de la sepsis** (si no se pudo identificar, el caso se definía como 'bacteriemia sin foco identificado').
- b. **Bacteria identificada en el hemocultivo**
- c. **Cultivo/frotis de la lesión cutánea**
- d. **Comparación de los microorganismos responsables en los 2 periodos del estudio**

3. Analíticos

a. Criterios de coagulación intravascular diseminada

4. Clínicos

a. Cutáneos

- i. Latencia entre el inicio de la sepsis y la aparición de las lesiones cutáneas:
 1. simultáneo/en las primeras 24 horas
 2. durante los primeros 7 días
 3. después de 7 días

- ii. Tipo de lesión cutánea:
 1. Pápulas-placas purpúricas,
 2. Petequias
 3. Vesículas/ampollas
 4. Pústulas
 5. Nódulos
 6. Isquemia distal

- iii. Distribución:
 1. Localizadas (menos de 3 localizaciones anatómicas separadas)
 2. Generalizadas (3 o más localizaciones anatómicas separadas)

Considerando localizaciones anatómicas: cabeza y cuello, tronco anterior, tronco posterior, miembros superiores, miembros inferiores).

Para evaluar si los pacientes con lesiones de distribución localizada tenían un espectro de lesiones clínicas diferente de aquellos que tenían distribución generalizada, se comparó el tipo de lesión en ambos grupos.

b. Evolución:

- i. Muerte (al alta hospitalaria)
- ii. Supervivencia con secuelas
- iii. Supervivencia sin secuelas

5. Datos histológicos

a. Presencia y localización de trombos:

- i. Superficiales
- ii. Profundos
- iii. Superficiales y profundos

b. Infiltrado inflamatorio:

- i. Distribución
 - a. Perivascular
 - b. Intersticial
 - c. Mixto
- ii. Intensidad
 - a. Ausente
 - b. Discreto
 - c. Moderado
 - d. Denso

- a. Extravasación hemática**
- b. Afectación epidérmica (necrosis, vesículas o ampollas)**
- c. Invasión de la pared vascular por bacterias**
- d. Necrosis fibrinoide**

Todas las muestras fueron teñidas con hematoxilina-eosina (HE) . Se empleó la tinción de Gram cuando no se identificaban microorganismos con la tinción de HE.

Los pacientes se clasificaron atendiendo a los mecanismos patogénicos de la siguiente manera:

- (i) Coagulación intravascular diseminada: en los casos en los que se detectó alteración de los parámetros de la coagulación (actividad de protrombina, tiempo de cefalina, INR) y/o del recuento de plaquetas ($<100.000/\text{mm}^3$) y/o aumento de los productos de degradación del fibrinógeno o del D-dímero⁸⁷;
- (ii) Invasión de la pared vascular por el microorganismo: si en la biopsia cutánea se observaban bacterias en la pared vascular;
- (iii) Vasculitis inmunológica: definida como interrupción de la pared de los pequeños vasos por células inflamatorias y depósito de fibrina en la luz y/o pared vascular, asociado a detritus celulares ¹.
- (iv) Embolismo séptico: si había una fuente distante de producción de émbolos (p. ej. Endocarditis o infección de una prótesis

intravascular) y/o en la biopsia cutánea se veían bacterias en los trombos.

- (v) No clasificables: si no se cumplía ninguno de los criterios anteriores.

Atendiendo al estado inmunológico, definimos 2 grupos: pacientes inmunodeprimidos (PIDs) y pacientes no inmunodeprimidos (PNIDs). Los criterios de inmunosupresión fueron: tratamiento con corticoides (dosis diaria mínima de equivalente de prednisona ≥ 30 mg durante al menos 1 mes), otros fármacos inmunosupresores, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana con un recuento de CD4 < 400 células mm^3 , y presencia de una neoplasia maligna interna o hematológica. Los hallazgos microbiológicos, clínicos e histológicos de estos 2 grupos se compararon.

En el estudio estadístico las variables cuantitativas se resumen como media y desviación típica, mínimo y máximo, mientras que las variables categóricas, nominales u ordinales, se resumen como frecuencia absoluta y porcentaje para cada una de las categorías. La asociación entre variables categóricas se ha estudiado mediante la prueba exacta de Fisher en tablas de 2X2 casillas, y con la prueba de chi- cuadrado en tablas de mayores dimensiones. En aquellas tablas en que se han encontrado frecuencias esperadas menores que 5 en más del 20% de las casillas se ha procedido a la reagrupación de categorías siempre que dicha reagrupación tuviese sentido clínico. De esta manera, las variables ordinales con categorías: no, +, ++, +++, se han recodificado en variables nominales con categorías no/sí, siendo analizadas con la prueba exacta de Fisher.

En las tablas de resultados se presentan las frecuencias absolutas y las proporciones condicionales dado que los pacientes pertenecen a un grupo dado. En todos los análisis se han utilizado contrastes bilaterales, considerando significativos valores $p < 0,05$. El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS versión 15.0.

4.RESULTADOS

4.1 Epidemiológicos

Entre 1987 y 2007 se encontraron 32 pacientes que cumplían criterios de vasculopatía séptica. Se trataba de 16 mujeres y 16 varones. La edad media era de 49 años (entre 15 y 80 años). Veintiséis pacientes procedían del Hospital Universitario de La Princesa, 3 pacientes de la Fundación Jiménez Díaz y 3 pacientes del Instituto Valenciano de Oncología.

Nueve pacientes (28%) estaban inmunodeprimidos (la enfermedad estaba activa en el momento del diagnóstico). Las causas de la inmunosupresión eran:

- Padecer una neoplasia hematológicas (4 pacientes) : 1 leucemia mieloide aguda, 1 linfoma no Hodgkin, 1 leucemia linfocítica aguda, y 1 síndrome hipereosinofílico.
- Neoplasia de órgano sólido (3 pacientes): 1 adenocarcinoma de colon, 1 adenocarcinoma gástrico, 1 carcinoma de mama.
- Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (1 paciente), y
- Diabetes mellitus insulino-dependiente mal controlada (1 paciente).

En la tabla 4 se resumen los datos epidemiológicos, antecedentes personales y de inmunosupresión de los 32 pacientes.

Tabla 4 . Epidemiología, antecedentes, estado inmunosupresión y procedencia de los 32 pacientes

| Paciente | Edad | Sexo | Antecedentes | IS* | Centro |
|----------|------|------|-------------------------------|-----|--------|
| 1 | 43 | M | LMA-M2, | SI | HUP |
| 2 | 79 | M | VHC, valvulopatía Mi y Tri | NO | HUP |
| 3 | 80 | H | LNH alto grado, Qt | SI | HUP |
| 4 | 77 | M | NO | NO | HUP |
| 5 | 53 | H | NO | NO | HUP |
| 6 | 66 | H | EPOC,DM, Claud interm. | NO | HUP |
| 7 | 24 | H | NO | NO | HUP |
| 8 | 16 | M | ATF | NO | HUP |
| 9 | 51 | M | NO | NO | HUP |
| 10 | 70 | H | Adenocarcinoma gástrico | SI | HUP |
| 11 | 66 | M | NO | NO | HUP |
| 12 | 33 | M | Colitis ulcerosa | NO | HUP |
| 13 | 67 | H | Bronquitis crónica,DM | NO | HUP |
| 14 | 26 | M | VHC | NO | HUP |
| 15 | 15 | M | NO | NO | HUP |
| 16 | 40 | M | Cirrosis, miocardiopatía | NO | HUP |
| 17 | 18 | H | NO | NO | HUP |
| 18 | 47 | M | NO | NO | HUP |
| 19 | 57 | H | ATF, HSA | NO | HUP |
| 20 | 32 | M | NO | NO | HUP |
| 21 | 20 | H | NO | NO | HUP |
| 22 | 56 | M | LNH**,ENDOCARDITIS** | NO | HUP |
| 23 | 55 | H | Carcinoma colon metastásico | SI | HUP |
| 24 | 73 | H | EPOC | NO | HUP |
| 25 | 27 | H | VIH, tuberculosis | SI | FJD |
| 26 | 42 | M | Ca mama metastásico | SI | FJD |
| 27 | 67 | H | Sd hipereosinofílico | SI | FJD |
| 28 | 66 | H | Colecistectomía, herniorrafia | NO | IVO |
| 29 | 77 | H | IAM**, TEP**, ACV** | NO | IVO |
| 30 | 15 | M | DMID | SI | IVO |
| 31 | 74 | M | Valvulopatía,cambio prótesis | NO | HUP |
| 32 | 47 | H | LAL, Qt | SI | HUP |

LMA- leucemia mieloide aguda, VHC – hepatopatía por virus C, Mi y Tri –mitral y tricuspídea, LNH-linfoma no Hodgkin, Qt- quimioterapia, EPOC-enfermedad pulmonar obstructiva crónica, DM-diabetes mellitus, Claud Interm- claudicación intermitente, ATF- accidente de tráfico, HSA hemorragia subaracnoidea, IAM- infarto agudo de miocardio, TEP-tromboembolismo pulmonar, ACV- accidente cerebrovascular, LAL-leucemia aguda linfoblástica, DMID- diabetes mellitus insulino-dependiente. **en remisión en el momento del cuadro de vasculopatía

4.2 Microbiológicos

Las figuras 1 y 2 resumen los datos sobre el foco infeccioso y los microorganismos responsables del cuadro clínico respectivamente.

4.2.1. Foco de la sepsis

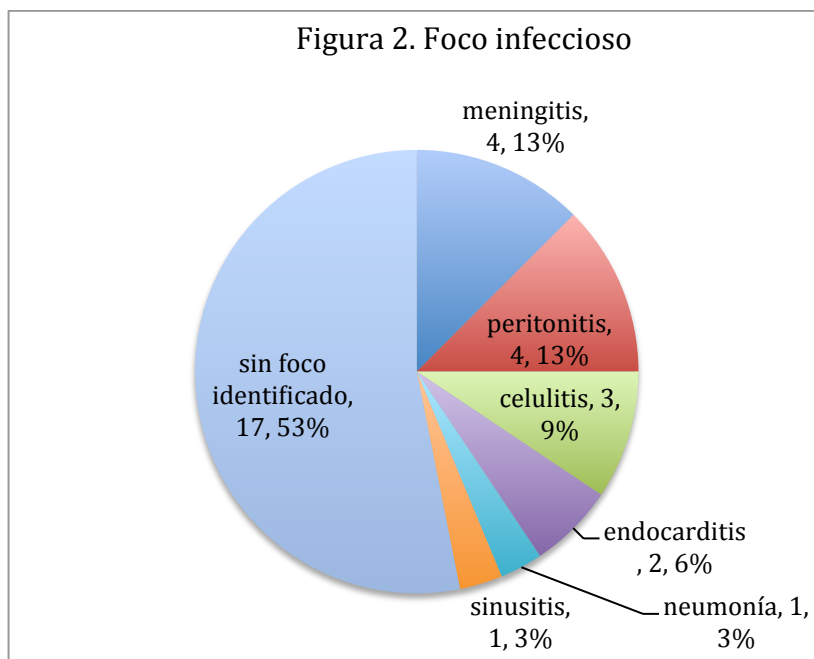
El foco infeccioso no se identificó en 17 pacientes (53%) lo que denominamos 'bacteriemia sin foco identificado', en los restantes 15 pacientes (47%) se determinó el foco infeccioso tal y como se detalla a continuación y se refleja en la figura 2:

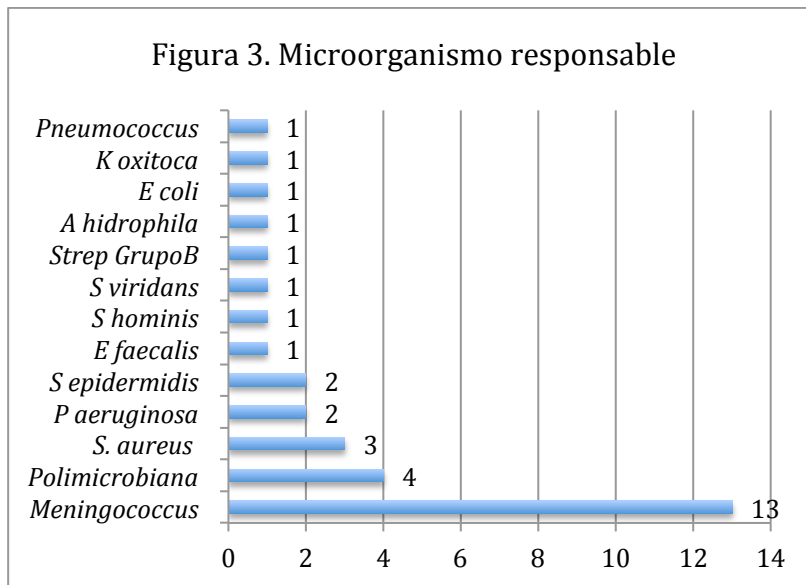
- Meningitis: 4 pacientes
- Peritonitis: 4 pacientes
- Celulitis: 3 pacientes
- Endocarditis: 2 pacientes
- Sinusitis: 1 paciente
- Neumonía: 1 paciente

4.2.2. Bacteria identificada en el hemocultivo

Las bacterias responsables del cuadro séptico se encuentran representados en la figura 3. El microorganismos que se detectó en los hemocultivos con mayor frecuencia fue *Neisseria meningitidis* (encontrado en 13 pacientes, 40,6%). La

sepsis fue polimicrobiana en 4 pacientes (12,5%); esta estaba causada por *Escherichia coli* + *Staphylococcus aureus* en 1 caso; *Escherichia coli* + *Streptococcus* del grupo B en 1 caso; *Escherichia coli* + *Enterococcus faecalis* en 1 caso y *Escherichia coli* + *Klebsiella pneumoniae*, 1 caso. El *Staphylococcus aureus* fue responsable de 3 casos, *Pseudomonas aeruginosa* de 2 casos, *Staphylococcus epidermidis* de 2 casos, y *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus* del grupo B, *Aeromonas hydrophilia*, *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, y *Streptococcus pneumoniae* en 1 caso cada uno.





4.2.3 Cultivo/frotis de la lesión cutánea

En 8 pacientes se realizó cultivo del exudado o de la biopsia cutánea. De ellos en 4 (50%) este fue positivo y concordante con los resultados del hemocultivo (2 casos de *Neisseria meningitidis*, 1 caso *Pseudomonas aeruginosa* y 1 caso *Aeromonas hydrophilia*), en 1 paciente fue positivo pero con microorganismos diferentes de los hallados en sangre (en la biopsia creció *Staphylococcus capitis* y en los hemocultivos *Streptococcus* del grupo B), y en 3 pacientes fue negativo (los hemocultivos mostraban *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli* + *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus epidermidis*).

4.2.4 Comparación de los microorganismos responsables en los 2 periodos del estudio

Comparamos los microorganismos responsables de la sepsis en los 2 periodos de tiempo en los que dividimos el estudio. En el periodo 1987-1996 se identificaron un total de 14 casos (43,7%), y en el periodo 1997-2007 se diagnosticaron 18 pacientes (56,3%). Los microorganismos responsables del cuadro séptico se agruparon de la siguiente forma:

- i. Gram negativos y polimicrobiana (puesto que en todos los casos de sepsis polimicrobiana había implicado al menos 1 microorganismo Gram negativo)
- ii. Gram positivos
- iii. Meningococo

Los resultados se presentan en la siguiente tabla:

Tabla 5 . Comparación de los microorganismos responsables según la década de diagnóstico.

| MICROORGANISMO | | | | | | | | | |
|----------------|---------|--------------|-------|--------|-------|-------------|-------|-------|--------|
| Década | | Gram -/ poli | | Gram + | | Meningococo | | TOTAL | |
| | 87 - 96 | 3 | 21,4% | 5 | 35,7% | 6 | 42,9% | 14 | 100,0% |
| | 97 - 07 | 5 | 27,8% | 6 | 33,3% | 7 | 38,9% | 18 | 100,0% |
| | TOTAL | 8 | 25,0% | 11 | 34,4% | 13 | 40,6% | 32 | 100,0% |
| | | | | | | | | | |

No se encontraron diferencias significativas en la distribución de los microorganismos responsables entre diferentes décadas ($p = 0,918$).

4.3 Datos analíticos

Catorce pacientes (44%) mostraron hallazgos de laboratorio compatibles con CID:

- 9 mostraron: plaquetopenia + actividad de protrombina prolongada + tiempo de cefalina alargado.
- 2 plaquetopenia + alteración de 1 de los parámetros de la coagulación determinados.
- 2 mostraron tiempo de cefalina y actividad de protrombina prolongados pero no plaquetopenia.
- 1 sólo mostró plaquetopenia progresiva en determinaciones seriadas no atribuible a otros motivos.

La antitrombina-III fue normal en 1 caso en el que fue determinada y el fibrinógeno se encontraba elevado en 1 caso en el que fue determinado.

4.4 Manifestaciones clínicas

4.4.a Cutáneas

4.4.a.1 Latencia entre el inicio de la sepsis y la aparición de las lesiones cutáneas:

El momento de aparición de las lesiones cutáneas con respecto al inicio del cuadro de sepsis fue variable.

- En la mayoría de los casos, 18 (56%), las lesiones aparecieron de forma simultánea o en las primeras 24 horas.
- En 11 pacientes (35%), estas aparecieron en los primeros 7 días.
- Sólo en 3 casos (9%), las lesiones aparecieron más de 7 días después del inicio de la sepsis.

4.4.a.2. Tipo de lesión cutánea

El tipo y la frecuencia de las lesiones cutáneas están representados en la tabla 6.

Los hallazgos más frecuentes fueron las lesiones purpúricas (24 casos,[75%]) y las petequias (13 casos [40,6%]).

Tabla 6. Tipo de lesión cutánea y frecuencia de las mismas

| Tipo de lesión | Pacientes, n (%) |
|------------------------------------|------------------|
| Pápulas y placas purpúricas | 24 (75,0%) |
| Petequias | 13 (40,6%) |
| Vesículas, ampollas | 11 (34,4%) |
| Pústulas | 6 (18,8%) |
| Isquemia distal | 4 (12,5%) |
| Nódulos | 1 (3,1%) |

La forma de presentación más frecuente era la aparición de pequeñas placas purpúricas (figura 4 y 5) o petequias (Figura 6), que rápidamente aumentaban en número y tamaño, afectando a diferentes partes de la superficie corporal.

Otros hallazgos frecuentes eran las vesículas y/o ampollas (11 casos, 34,4%) (figura 5, 7 y 8), y las pústulas (6 pacientes, 18,8%), (figura 7).

En 4 pacientes (12,5%) se observó isquemia distal, y cabe destacar que todos ellos tenían criterios analíticos de CID (figuras 8 y 9).



Figura 4. Placas purpúricas diseminadas en una paciente con meningococemia.



Figura 5. Placas violáceas distales, de bordes bien definidos, límites abruptos, con ampollas necróticas en superficie. Lesiones sugestivas de púrpura fulminans



Figura 6. Petequias distribuidas por el tronco en una paciente con meningococemia



Figura 7. Pústulas en la muñeca rodeadas de un halo eritematoso. En la palma se pueden observar placas purpúricas, la mayor de ella con vesícula necrótica en superficie.



Figura 8. Paciente con gangrena simétrica periférica, en el que se observan numerosas ampollas necróticas en los antebrazos.



Figura 9. Lesiones típicas de gangrena simétrica periférica, que aparecen como placas isquémicas, violáceas, de límites netos, en partes distales del cuerpo, con pulsos bien conservados.

Las manifestaciones cutáneas solían ser polimorfas, es decir, en un mismo paciente habitualmente se encontraba más de un tipo de lesión, lo que se vio en 20 pacientes (62,5%). Sólo en 12 pacientes (37,5%) la presentación fue monomorfa (1 sólo tipo de lesión): 6 casos lesiones purpúricas, 3 casos con petequias, 2 casos vesículas-ampollas, y 1 caso pústulas. En la tabla 5 se detallan los distintos tipos de lesiones que presentaba un mismo paciente.

Tabla 7. Tipo de lesiones que presentaban los 32 pacientes

| TIPOS DE LESIONES CUTÁNEAS/Nº PACIENTES | COMBINACIÓN DE LESIONES |
|---|---|
| 1 TIPO/12 pacientes | <ul style="list-style-type: none"> ○ 6 lesiones purpúricas ○ 3 petequias ○ 2 vesículas/ampollas ○ 1 pústulas |
| 2 TIPOS/14 pacientes | <ul style="list-style-type: none"> • 7 lesiones purpúricas + petequias • 3 lesiones purpúricas + pústulas • 2 lesiones purpúricas + vesículas/ampollas • 1 petequias + pústulas • 1 petequias + vesículas/ampollas |
| 3 TIPOS/5 pacientes | <ul style="list-style-type: none"> • 4 lesiones purpúricas + vesículas/ampollas+ isquemia periférica • 1 lesiones purpúricas + nódulos + vesículas/ampollas |
| 4 TIPOS/1 pacientes | <ul style="list-style-type: none"> • 1 lesiones purpúricas + petequias + vesículas + pústulas |

Lo más habitual era la presentación en forma de lesiones purpúricas diseminadas, entre las cuales se observaba algún otro tipo de lesión: petequias, vesículas o pústulas.

En trece pacientes se evidenciaron petequias (40,6%). Relacionando el tipo de microorganismo con la aparición de petequias, 11 de estos trece casos estaban producidos por meningococo (85%). De los otros 2 casos, uno estaba producido por *Staphilococcus epidermidis* y el otro por *Enterococcus faecalis*. El estudio estadístico demostró que la presencia de petequias se asocia significativamente con la sepsis por meningococo ($p < 0,0005$), tabla 8.

Tabla 8. Relación entre la presencia de petequias y la meningococemia

| | | Petequias | | | | | |
|-------------|-------|-----------|-------|----|-------|-------|--------|
| Meningococo | | Sí | | No | | TOTAL | |
| | No | 2 | 10,5% | 17 | 89,5% | 19 | 100,0% |
| | Sí | 11 | 84,6% | 2 | 15,4% | 13 | 100,0% |
| | TOTAL | 13 | 40,6% | 19 | 59,4% | 32 | 100,0% |

Dos de los pacientes mostraron lesiones en forma de máculas eritemato-violáceas, que rápidamente evolucionaron a la formación de una ampolla que al romperse dejaba una úlcera con una escara negra adherida. Este cuadro era compatible con el diagnóstico de ectima gangrenoso (Figura 10). En ambos casos en los hemocultivos creció *Pseudomonas* spp.



Figura 10. Placas violáceas, algunas muestran ampollas hemorrágicas, y otras escaras adheridas compatibles con el diagnóstico de ectima gangrenoso.

4.4.a.3 Distribución de las lesiones

Las lesiones tenían una distribución diseminada en 20 pacientes (62,5%), (figuras 4 y 6). Mientras que estaban localizadas en 12 pacientes (figuras 10 y 11).



Figura 11. Algunos pacientes mostraban lesiones localizadas

Se ha estudiado si existe asociación entre el tipo de lesión cutánea y si estas tenían una distribución diseminada o localizada utilizando la prueba de chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher. No se encontró asociación significativa entre la distribución de las lesiones y la presencia de vesículas/ ampollas ($p = 0,703$), nódulos ($p = 0,375$), pústulas ($p = 1,000$), lesiones purpúricas ($p = 1,000$), o isquemia distal ($p = 1,000$). En las tablas 7 a 13 se muestran las frecuencias absolutas y los porcentajes condicionales que se dan un determinado tipo de distribución.

Tabla 9. Distribución de las lesiones en pacientes con vesículas/ampollas

| | | Vesículas/ampollas | | | | | |
|--------------|--------------|--------------------|-------|----|-------|-------|--------|
| Distribución | | Sí | | No | | TOTAL | |
| | Generalizada | 6 | 30,0% | 14 | 70,0% | 20 | 100,0% |
| | Localizada | 5 | 41,7% | 7 | 58,3% | 12 | 100,0% |
| | TOTAL | 11 | 34,4% | 21 | 65,6% | 32 | 100,0% |

Tabla 10. Distribución de las lesiones en pacientes con nódulos

| Nódulos | | | | | | | |
|--------------|--------------|----|------|----|--------|-------|--------|
| Distribución | | Sí | | No | | TOTAL | |
| | Generalizada | 0 | ,0% | 20 | 100,0% | 20 | 100,0% |
| | Localizada | 1 | 8,3% | 11 | 91,7% | 12 | 100,0% |
| | TOTAL | 1 | 3,1% | 31 | 96,9% | 32 | 100,0% |

Tabla 11 Distribución de las lesiones en pacientes con pústulas

| Pústulas | | | | | | | |
|--------------|--------------|----|-------|----|-------|-------|--------|
| Distribución | | Sí | | No | | TOTAL | |
| | Generalizada | 4 | 20,0% | 16 | 80,0% | 20 | 100,0% |
| | Localizada | 2 | 16,7% | 10 | 83,3% | 12 | 100,0% |
| | TOTAL | 6 | 18,8% | 26 | 81,3% | 32 | 100,0% |

Tabla 12 Distribución de las lesiones en los pacientes con lesiones purpúricas

| Lesiones purpúricas | | | | | | | |
|---------------------|--------------|----|-------|----|-------|-------|--------|
| Distribución | | Sí | | No | | TOTAL | |
| | Generalizada | 15 | 75,0% | 5 | 25,0% | 20 | 100,0% |
| | Localizada | 9 | 75,0% | 3 | 25,0% | 12 | 100,0% |
| | TOTAL | 24 | 75,0% | 8 | 25,0% | 32 | 100,0% |

Tabla 13. Distribución de las lesiones en pacientes con isquemia

| Isquemia | | | | | | | |
|--------------|--------------|----|-------|----|-------|-------|--------|
| Distribución | | Sí | | No | | TOTAL | |
| | Generalizada | 3 | 15,0% | 17 | 85,0% | 20 | 100,0% |
| | Localizada | 1 | 8,3% | 11 | 91,7% | 12 | 100,0% |
| | TOTAL | 4 | 12,5% | 28 | 87,5% | 32 | 100,0% |

La presencia de *petequias* se asoció significativamente ($p = 0,008$) con la distribución de la vasculitis, siendo las *petequias* más frecuentes en los pacientes con vasculitis generalizadas. En la tabla 14 se presentan las frecuencias absolutas y

los porcentajes condicionales dados que se dan en un determinado tipo de distribución.

Tabla 14. Distribución de las lesiones en los pacientes con Petequias.

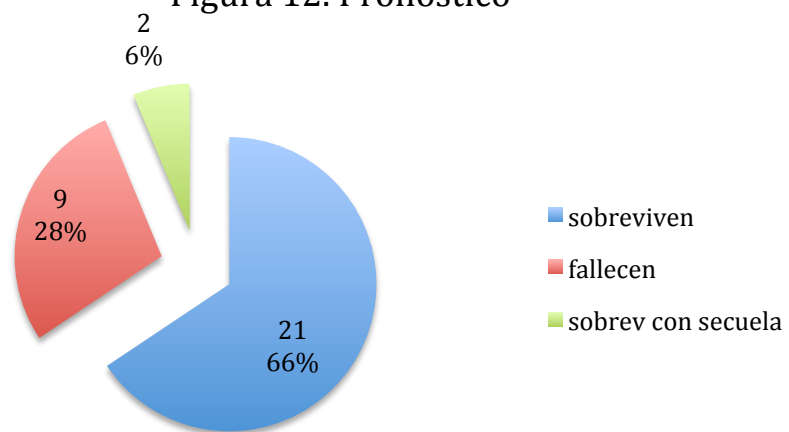
| Petequias | | | | | | |
|--------------|--------------|----|-------|----|-------|-----------|
| Distribución | | Sí | | No | | TOTAL |
| | Generalizada | 12 | 60,0% | 8 | 40,0% | 20 100,0% |
| | Localizada | 1 | 8,3% | 11 | 91,7% | 12 100,0% |
| | TOTAL | 13 | 40,6% | 19 | 59,4% | 32 100,0% |

4.4.b Evolución

La figura 12, resume la evolución de nuestros pacientes:

- 21 pacientes (66%), sobrevivieron sin secuelas
- 9 pacientes (28%) fallecieron
- 2 pacientes (6%) sobrevivieron con secuelas (precisaron la amputación de más de 1 dedo de los pies)

Figura 12. Pronóstico



4.5 Hallazgos histológicos

En la tabla 15 se encuentran resumidos los hallazgos que se encontraron en las biopsias cutáneas.

Tabla 15 . Hallazgos histológicos en las biopsias cutáneas de los 32 pacientes

| Hallazgos histológicos | Casos, n (%) |
|--------------------------------|--------------|
| Trombos | 32 (100) |
| Infiltrado inflamatorio | 26 (81,3) |
| Extravasación hemática | 22 (68,8) |
| Afectación epidérmica* | 18 (56,3) |
| Necrosis fibrinoide | 8 (25) |
| Invasión por bacterias | 7 (21,9) |

*necrosis, vesículas o ampollas

Destaca la presencia de trombos de fibrina intravasculares en todos los casos (figura 13). Estos trombos de fibrina podían ser muy numerosos o por el contrario ser escasos (figura 13A y 13B), y existía variabilidad en su distribución en el plexo vascular superficial, en el profundo o por ambos (figuras 13C y 13D), tal y como se detalla:

- 23 casos (71,9%): afectación de vasos superficiales y profundos.

- 6 casos (18,8 %): afectación sólo del plexo profundo.
- 2 casos (6,3%): sólo tenían trombos en los vasos superficiales.
- En 1 caso la presencia de trombos era muy escasa y hacía imposible determinar si la localización era superficial o profunda.

Por lo tanto, se observó afectación de los vasos profundos en el 90,6% de los casos.

Otro hallazgo frecuente era el infiltrado inflamatorio (26 pacientes, 81,2%), si bien existía una gran variación en cuanto a su intensidad, localización y composición (Figura 14). La mayoría de las muestras presentaban un infiltrado inflamatorio leve o moderado compuesto de linfocitos y/o neutrófilos y localizado en torno a los vasos sanguíneos o distribuido por la dermis.

Respecto a la intensidad del infiltrado inflamatorio:

- 6 casos (18,8%) estaba ausente (Figura 14A)
- 14 casos (40,6%) era discreto
- 9 casos (28,1 %) era moderado (Figura 14B)
- 4 casos (12,%) era denso (Figura 14C y 14D)

De los 6 casos en los que no había infiltrado inflamatorio, 5 cumplían criterios de CID. En cuanto a los otros 9 casos de CID: 6 mostraban un infiltrado inflamatorio discreto y 3 moderado.

En lo referente a la distribución y composición del infiltrado inflamatorio:

- En 10 casos (31.2%) el infiltrado era perivascular
 - ✓ 6 mostraban una infiltrado mixto
 - ✓ 4 neutrofílico
- En 9 casos (28.1%) era intersticial
 - ✓ 7 mixto
 - ✓ 2 neutrofílico
- En 7 casos (21.8%) era perivascular e intersticial
 - ✓ 1 mixto
 - ✓ 6 neutrofílico

En 2 casos (6,2%) se detectaron abscesos dérmicos (Figura 15A), en 5 casos (15.6%) se observaban neutrófilos infiltrando la pared vascular (Figura 15B) y en 6 casos (18.7%) se evidenciaron bacterias en la dermis (Figura 15C).

Otro hallazgo histológico frecuente era la extravasación hemática que se vio en 22 de los casos (69%). Al igual que los otros datos, su localización e intensidad eran muy variables, encontrándose escasos eritrocitos en la dermis superficial en algunos casos, mientras que en otros se veía una intensa extravasación difusa (figura 16).

En 18 casos (56%) se objetivaba afectación epidérmica, bien como necrosis epidérmica, vesículas y/o ampollas (Figura 17).

En 7 pacientes (22%) se veían bacterias invadiendo la pared vascular (identificadas mediante la tinción de hematoxilina-eosina y/o Gram) (Figura 18).

En 8 pacientes (25%), se observó necrosis fibrinoide en la pared vascular

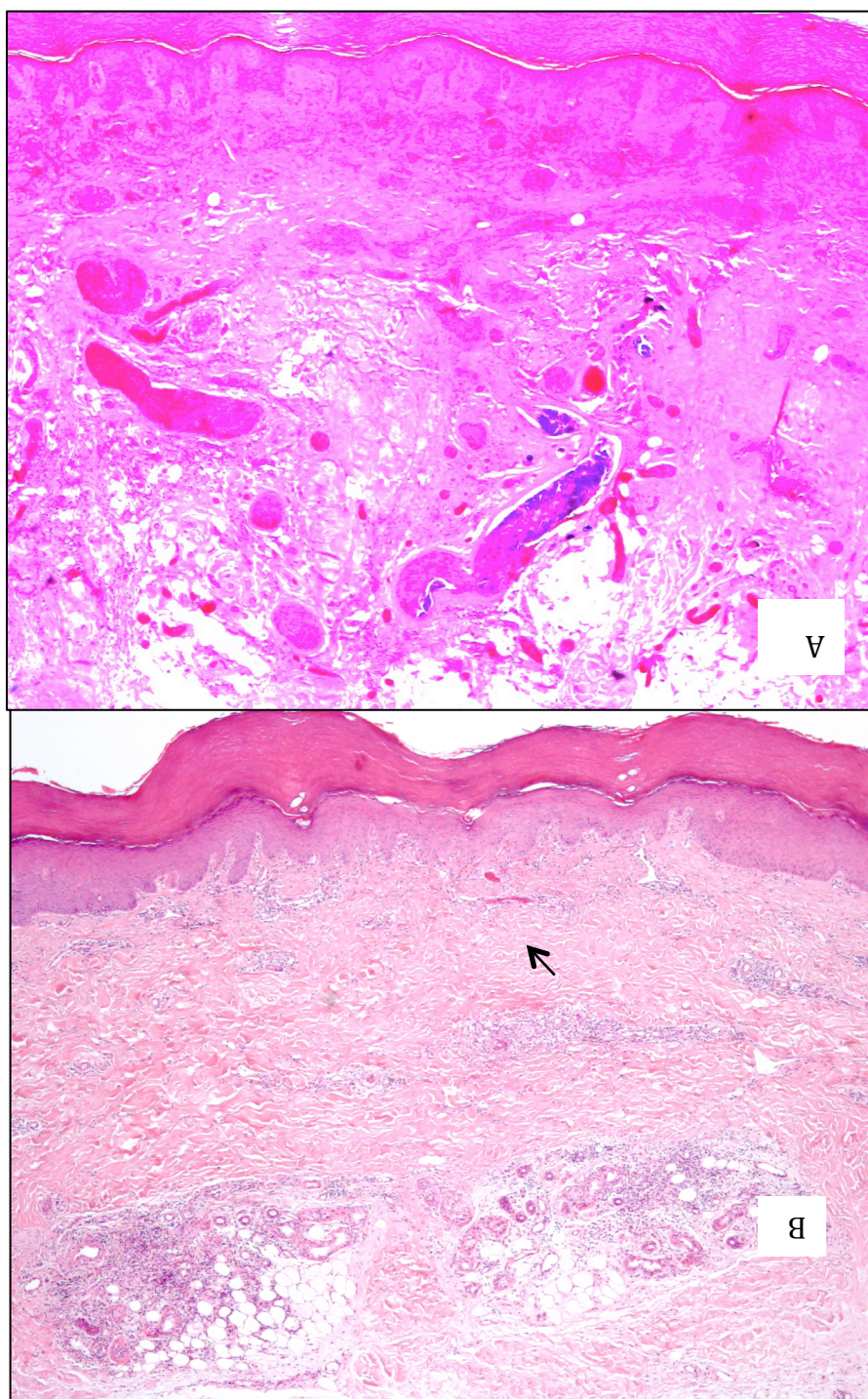


Figura 13 A y B. La presencia de trombos era un hallazgo constante. Pero en algunos casos eran muy abundantes y distribuidos por toda la dermis (A), mientras que en otras ocasiones eran escasos y difíciles de localizar (B)

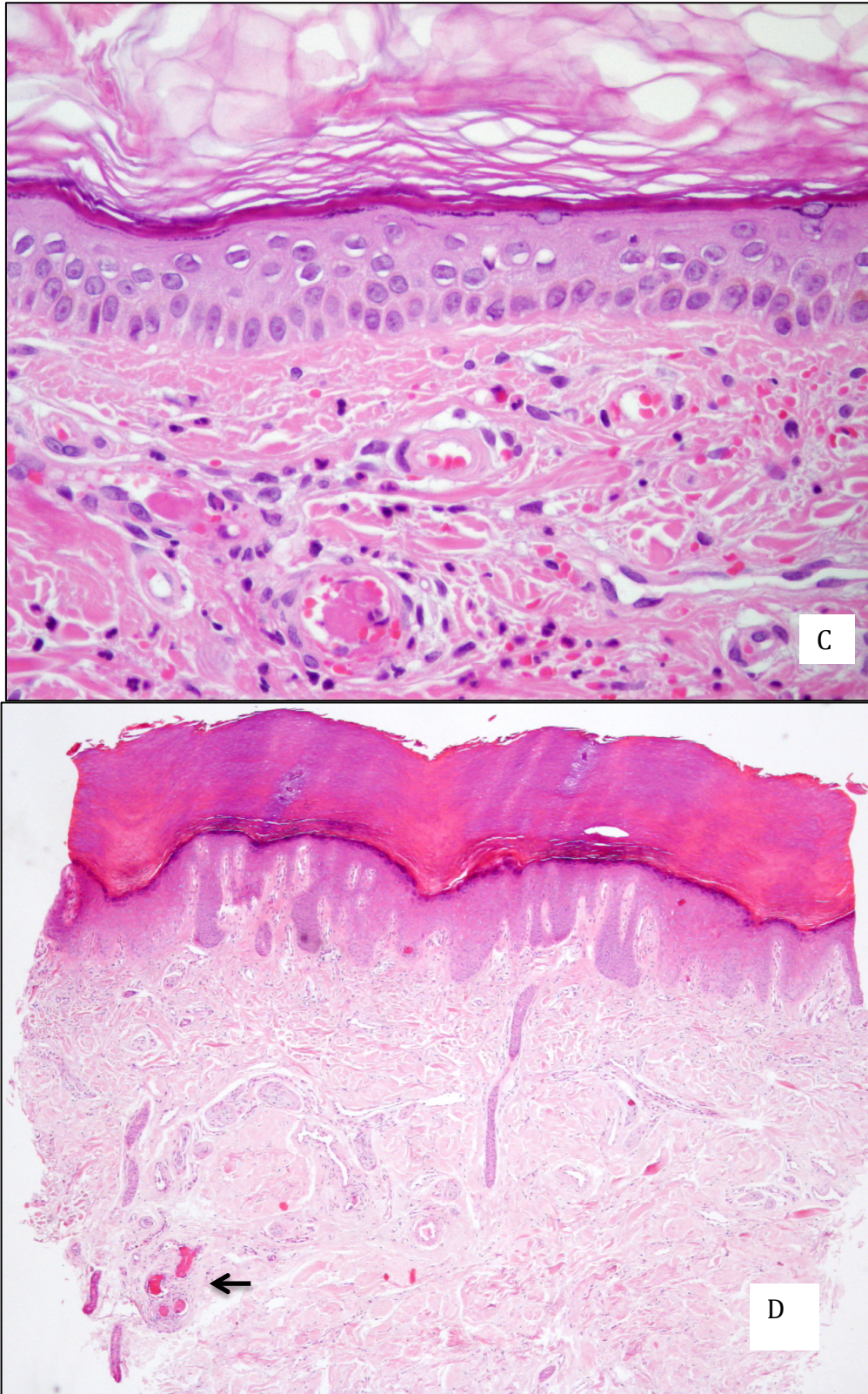


Figura 13 C y D. Estos trombos podían estar situados en la dermis superficial (C), ser superficiales y profundos, o encontrarse exclusivamente en dermis profunda y subcutis (D).

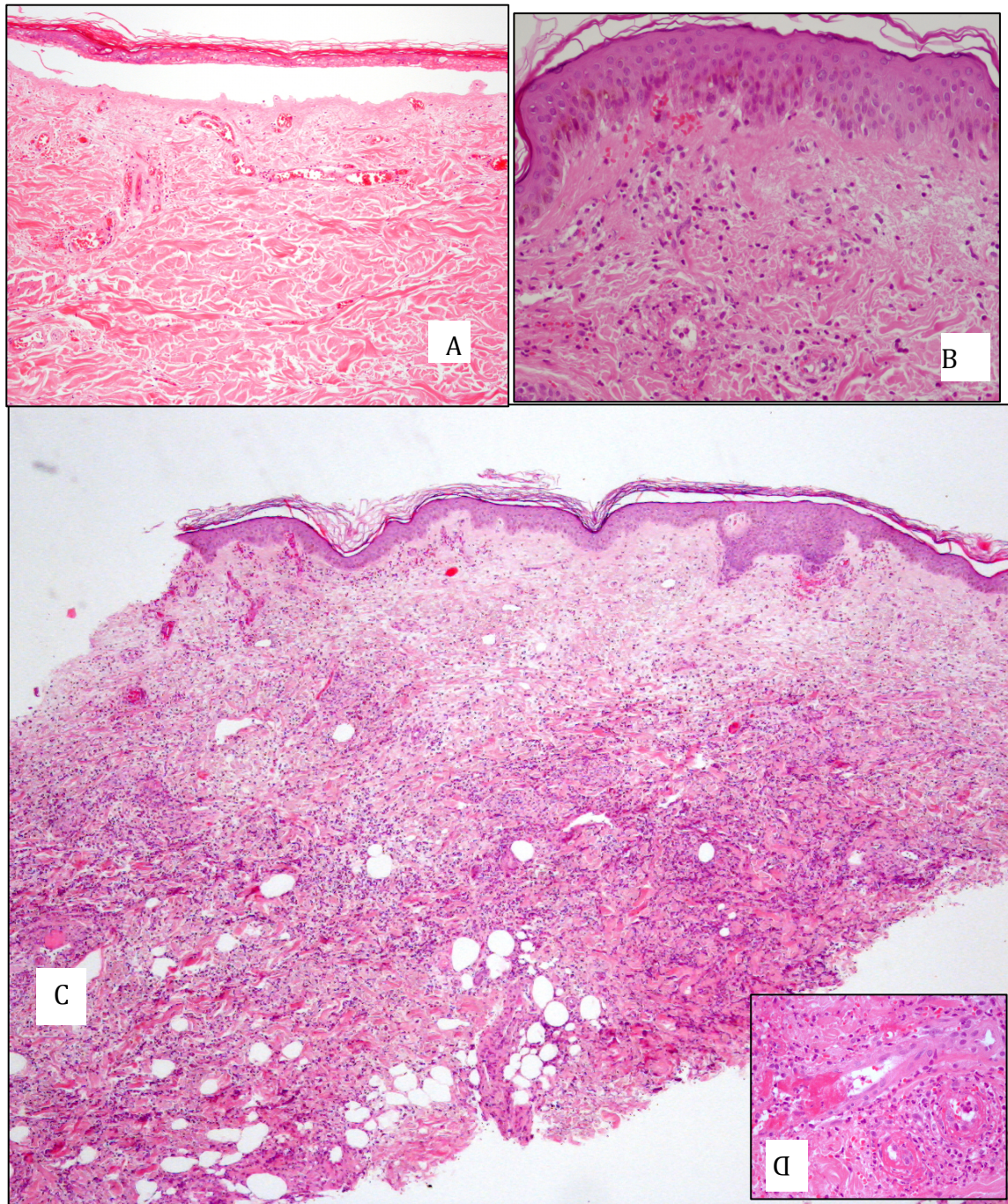
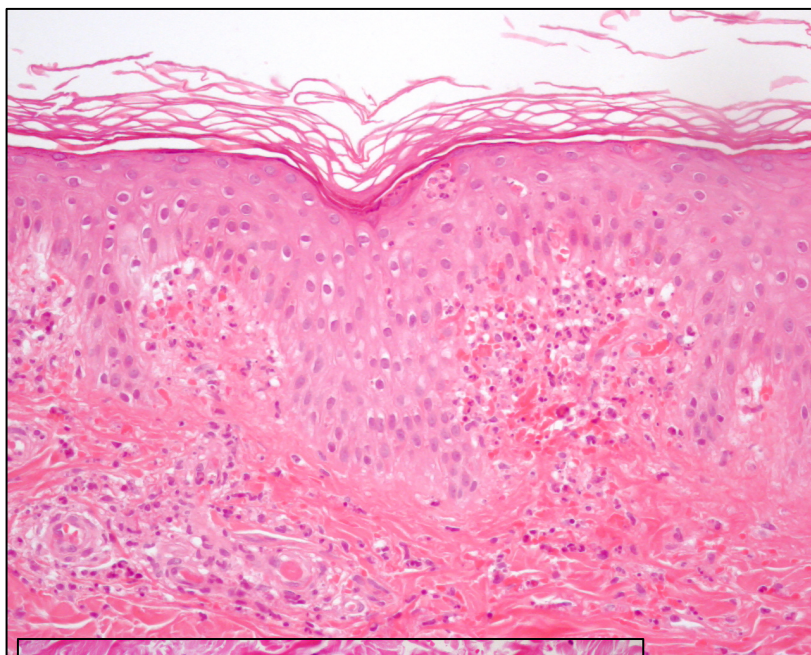
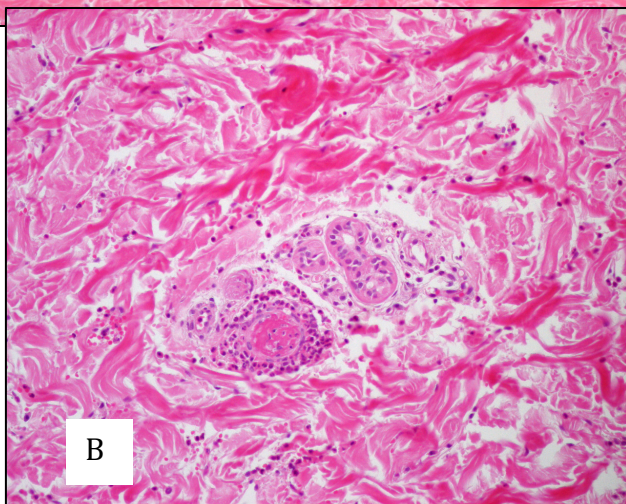


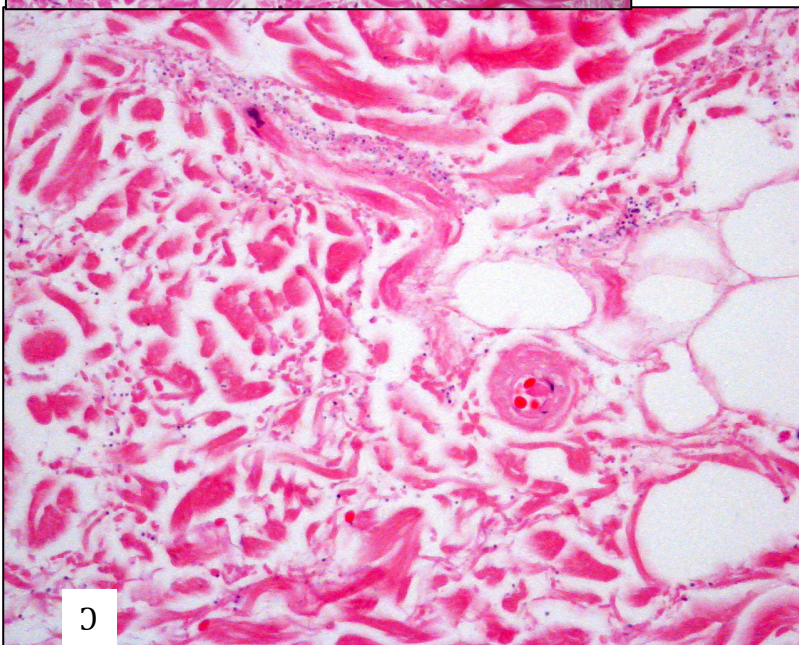
Figura 14. El infiltrado inflamatorio también era muy variable. Estando ausente en algunos casos (A), siendo moderado en otros (B), y muy denso en otros (C) y (D)



A



B



C

Figura 15. En ocasiones se observaban absesos dérmicos (A), neutrófilos infiltrando la pared de los vasos (B) y bacterias por la dermis (C).

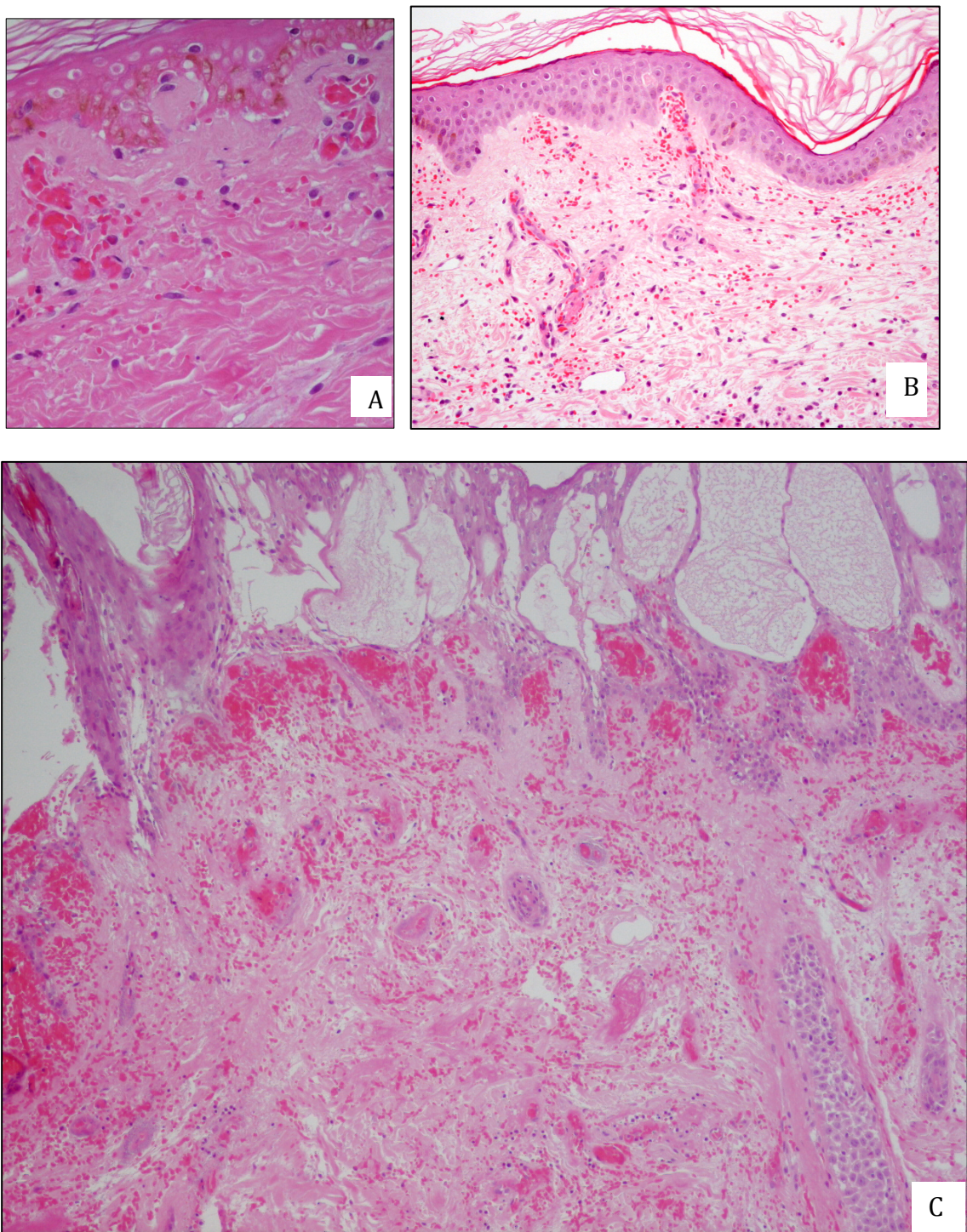


Figura 16. Ejemplos de la diferente intensidad de la hemorragia: (A) escasa, (B) moderada, (C) intensa.

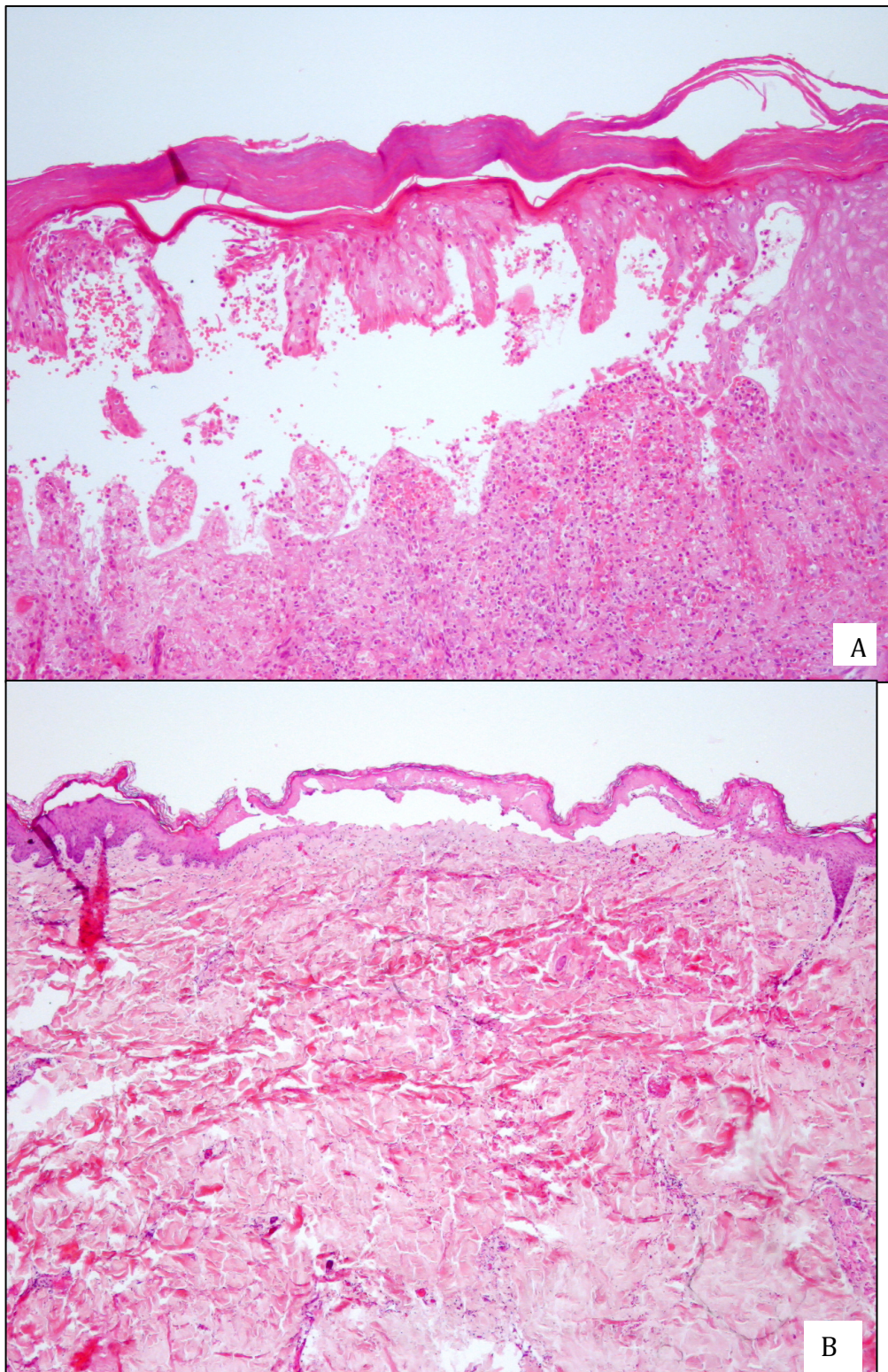
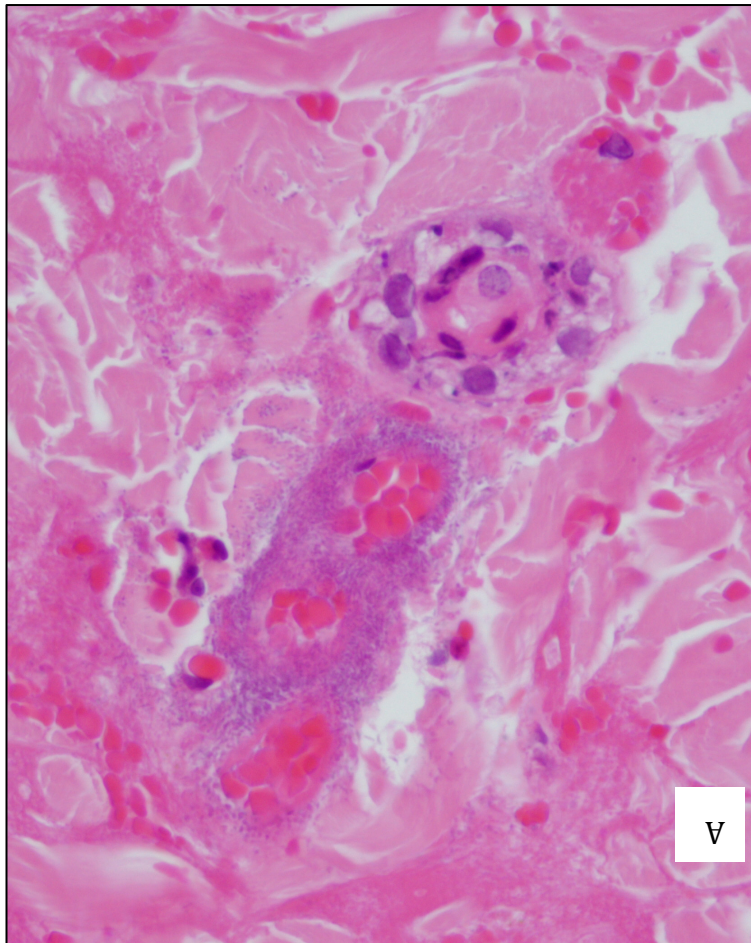
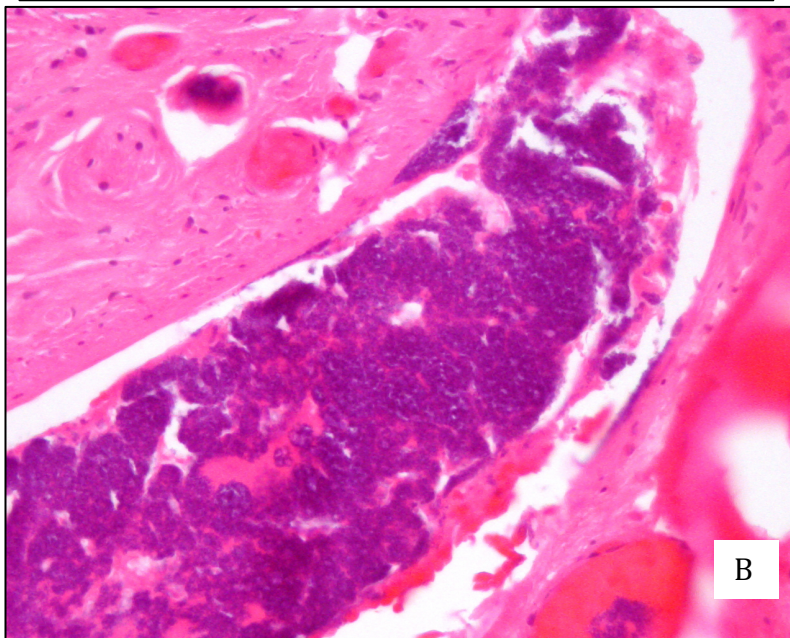


Figura 17. Necrosis epidérmica, en forma de ampollas subepidérmica y necrosis de los queratinocitos. En la imagen superior se observa que se acompaña de un intenso infiltrado inflamatorio mientras que en la inferior este es escaso.



V



B

Figura 18. A. Numerosas bacterias infiltrando la pared vascular. B. Un hallazgo excepcional era ver las bacterias en el interior de los vasos en forma de trombos/émbolos.

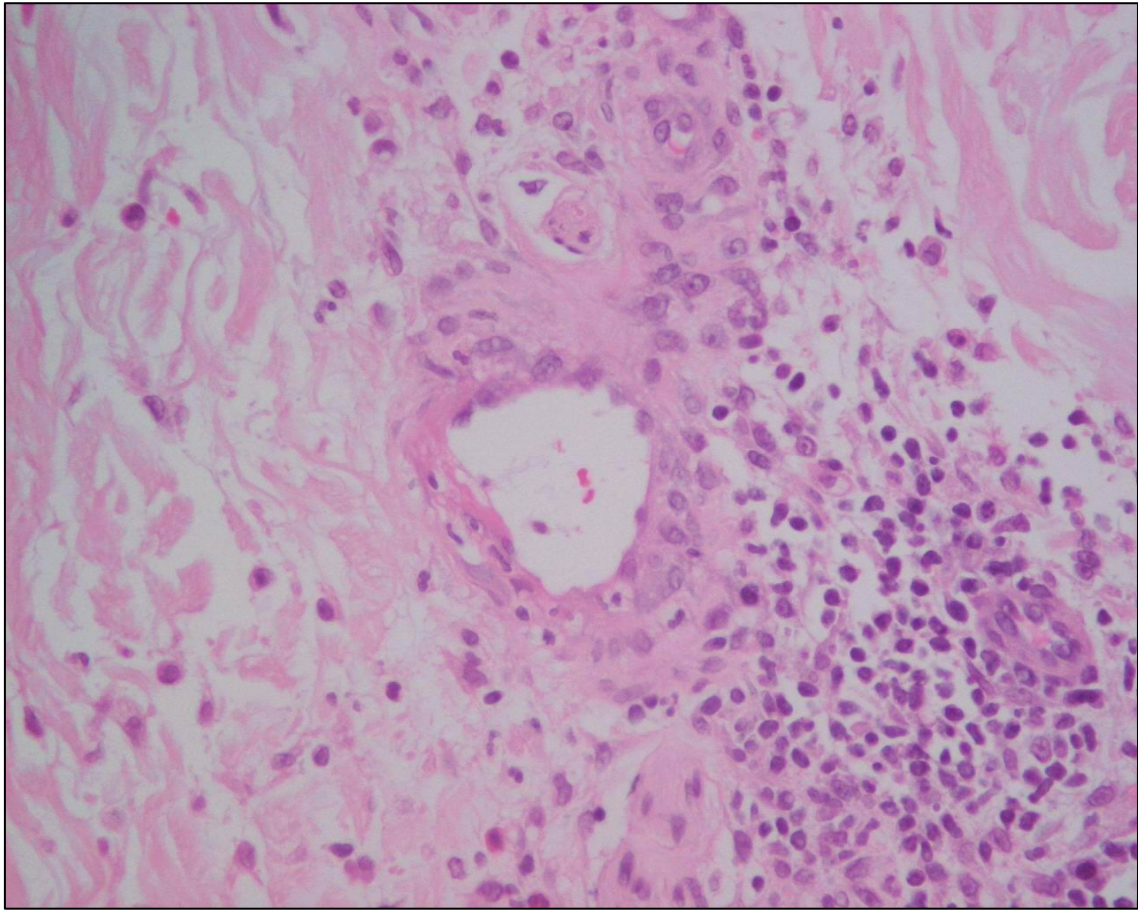


Figura 19. En esta imagen se observa un infiltrado inflamatorio perivascular y necrosis fibrinoide de la pared del vaso sanguíneo.

4.6 Clasificación de los pacientes atendiendo a mecanismos patogénicos

Clasificamos a nuestros pacientes de acuerdo a los 4 mecanismos patogénicos implicados en el desarrollo de lesiones cutáneas en el contexto de la sepsis. Los datos obtenidos se encuentran representados en la tabla 16.

Tabla 16. Clasificación de los 32 pacientes de acuerdo a los 4 mecanismos patogénicos.

| Nº de mecanismos implicados | Mecanismos | Pacientes (n) |
|--|---|---------------|
| CASOS PUROS 1 SÓLO MECANISMO IMPLICADO (19 pacientes) | CID | 8 |
| | VASCULITIS INMUNOLÓGICA | 4 |
| | INVASIÓN VASCULAR POR LA BACTERIA | 4 |
| | EMBOLISMO SÉPTICO | 3 |
| CASOS MIXTOS VARIOS MECANISMOS IMPLICADOS (7 pacientes) | CID + INMUNOLÓGICA | 3 |
| | CID + INVASIÓN VASCULAR | 2 |
| | INVASIÓN VASCULAR + INMUNOLÓGICA | 1 |
| | EMBOLISMO+CID+INMUNOLÓGICA | 1 |
| CASOS NO CLASIFICABLES (6 pacientes) | No cumple criterios de ningún mecanismo | 6 |

En la mayoría de los pacientes (19 casos, 59%), sólo se vio implicado 1 mecanismo patogénico: 8 pacientes tenían criterios compatibles con CID, 3 pacientes tenían criterios de embolismo séptico, 4 pacientes mostraron criterios de invasión vascular por la bacteria, y 4 pacientes cumplían criterios de vasculitis de mecanismo inmunológico.

En 6 casos (19%), se observaron 2 mecanismos patogénicos: 3 pacientes tenían CID y vasculitis de mecanismo inmunológico, 2 pacientes tenían CID e invasión directa de la pared vascular, y 1 paciente tenía vasculitis de mecanismo inmunológico e invasión por la bacteria.

Por último 1 paciente cumplía criterios de 3 mecanismos patogénicos: CID, embolismo séptico, e invasión directa de la pared vascular por la bacteria.

Un hallazgo singular es que 6 de nuestros pacientes no cumplían criterios para ninguno de los grupos patogénicos en los que dividimos el estudio.

4.7 Diferencias entre pacientes inmunodeprimidos y no inmunodeprimidos

Se compararon los datos microbiológicos, las características clínicas, el pronóstico y los hallazgos histológicos entre los pacientes inmunodeprimidos (9 pacientes, (28,1%)) y los pacientes no inmunodeprimidos (23 pacientes, (71,9%)).

Respecto a los datos microbiológicos, en la tabla 17 se muestra una correlación del estado de inmunosupresión y el microorganismo responsable.

Se observó que la sepsis por *Neisseria meningitidis* era más frecuente entre los PNIDs (52,2%) que entre los PIDs (11.1%) ($p=0.025$). No se observaron otras diferencias en cuanto a otros microorganismos responsable de la sepsis. En la tabla 18 se detallan las frecuencias absolutas y los porcentajes condicionales.

Tabla 17. Microorganismo responsable y estado de inmunosupresión.

| | PNIDs* | PIDs** | total |
|----------------|--------|--------|-------|
| N meningitidis | 12 | 1 | 13 |
| Polimicrobiana | 2 | 2 | 4 |
| S. aureus | 2 | 1 | 3 |
| P. aeruginosa | 0 | 2 | 2 |
| S. epidermidis | 1 | 1 | 2 |
| A. hidrophila | 1 | 0 | 1 |
| E. coli | 0 | 1 | 1 |
| K. oxitoca | 1 | 0 | 1 |
| S. pneumoniae | 1 | 0 | 1 |
| S. faecalis | 1 | 0 | 1 |
| S. hominis | 1 | 0 | 1 |
| S. viridans | 1 | 0 | 1 |
| SBHGB | 0 | 1 | 1 |
| total | 23 | 9 | 32 |

*PID: paciente inmunodeprimido, **PNID: paciente no inmunodeprimido

Tabla 18. Sepsis por meningococo frente al estado de inmunosupresión

| Meningococo | | | | | | | |
|-----------------|-------|----------|----------|----|--------|--|--|
| Inmunosupresión | No | | Sí | | TOTAL | | |
| | No | 11 47,8% | 12 52,2% | 23 | 100,0% | | |
| | Sí | 8 88,9% | 1 11,1% | 9 | 100,0% | | |
| | TOTAL | 19 59,4% | 13 40,6% | 32 | 100,0% | | |

La latencia entre el inicio de la sepsis y la aparición de las lesiones cutáneas no mostró diferencias significativas entre ambos grupos ($p = 0,210$). En la tabla 19 se presentan las frecuencias absolutas y los porcentajes condicionales.

Tabla 19. Estado de inmunosupresión frente a latencia

| | | Latencia | | | | | | | |
|-----------------|-------|------------|-------|------|-------|------------|-------|-------|--------|
| Inmunosupresión | | Simultáneo | | Días | | > 1 semana | | TOTAL | |
| | No | 14 | 60,9% | 6 | 26,1% | 3 | 13,0% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 4 | 44,4% | 5 | 55,6% | 0 | ,0% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 18 | 56,3% | 11 | 34,4% | 3 | 9,4% | 32 | 100,0% |

Ambos grupos no mostraron diferencias en cuanto a la frecuencia de placas purpúricas ($p = 0,496$), petequias ($p = 0,249$), vesículas-ampollas ($p = 1,000$) y gangrena periférica ($p = 1,000$). En las tablas 20 a 23 se muestran las frecuencias absolutas y los porcentajes condicionales.

Tabla 20. La presencia de lesiones purpúricas no se asoció significativamente con la inmunosupresión.

| | | Lesiones púrpura | | | | | |
|-----------------|-------|------------------|-------|----|-------|-------|--------|
| Inmunosupresión | | Sí | | No | | TOTAL | |
| | No | 18 | 78,3% | 5 | 21,7% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 6 | 66,7% | 3 | 33,3% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 24 | 75,0% | 8 | 25,0% | 32 | 100,0% |

Tabla 21. La presencia de petequias no se asoció significativamente con la inmunosupresión.

| Petequias | | | | | | | |
|-----------------|-------|----|-------|----|-------|----|--------|
| Inmunosupresión | Sí | | No | | TOTAL | | |
| | No | 11 | 47,8% | 12 | 52,2% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 2 | 22,2% | 7 | 77,8% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 13 | 40,6% | 19 | 59,4% | 32 | 100,0% |

Tabla 22. La presencia de vesículas/ampollas no se asoció significativamente con la inmunosupresión.

| Vesículas/ampollas | | | | | | | |
|--------------------|-------|----|-------|----|-------|----|--------|
| Inmunosupresión | Sí | | No | | TOTAL | | |
| | No | 8 | 34,8% | 15 | 65,2% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 3 | 33,3% | 6 | 66,7% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 11 | 34,4% | 21 | 65,6% | 32 | 100,0% |

Tabla 23. La presencia de gangrena periférica no se asoció significativamente con la inmunosupresión.

| Gangrena periférica | | | | | | | |
|---------------------|-------|---|-------|----|-------|----|--------|
| Inmunosupresión | Sí | | No | | TOTAL | | |
| | No | 3 | 13,0% | 20 | 87,0% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 1 | 11,1% | 8 | 88,9% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 4 | 12,5% | 28 | 87,5% | 32 | 100,0% |

Se observó la presencia de *pústulas* con mayor frecuencia en el grupo de PIDs (44,4%) que en el grupo de los PNIDs (8,7%) ($p=0,038$). En la tabla 24 se presentan las frecuencias absolutas y los porcentajes condicionales.

Tabla 24. Relación entre presencia de pústulas e inmunosupresión.

| | | Pústulas | | | | | |
|-----------------|-------|----------|-------|----|-------|-------|--------|
| Inmunosupresión | | Sí | | No | | TOTAL | |
| | No | 2 | 8,7% | 21 | 91,3% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 4 | 44,4% | 5 | 55,6% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 6 | 18,8% | 26 | 81,3% | 32 | 100,0% |

No se encontraron diferencias en cuanto a la distribución de las lesiones (localizadas o generalizadas) y el estado de inmunosupresión ($p = 0,240$) las frecuencias absolutas y los porcentajes condicionales se presentan en la tabla 25.

Tabla 25. Frecuencias absolutas y porcentajes condicionales de la distribución de las lesiones frente al estado de inmunosupresión.

| | | Localización | | | | | |
|-----------------|-------|---------------|-------|-------------|-------|-------|--------|
| Inmunosupresión | | Generalizadas | | Localizadas | | TOTAL | |
| | No | 16 | 69,6% | 7 | 30,4% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 4 | 44,4% | 5 | 55,6% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 20 | 62,5% | 12 | 37,5% | 32 | 100,0% |

Con respecto al pronóstico:

- En el grupo de los PNIDs sobrevivieron el 73,9%
- En el grupo de los PIDs sobrevivieron el 66,7%

Estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,636$). En la tabla 26 se detallan los valores absolutos y porcentajes condicionales.

Tabla 26. Relación entre el estado de inmunosupresión y el pronóstico

| | | Pronóstico | | | | | | | |
|-----------------|-------|------------|-------|-------------------------|-------|-------------------------|------|-------|--------|
| Inmunosupresión | | Fallece | | Resolución sin secuelas | | Resolución con secuelas | | TOTAL | |
| | No | 6 | 26,1% | 15 | 65,2% | 2 | 8,7% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 3 | 33,3% | 6 | 66,7% | 0 | ,0% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 9 | 28,1% | 21 | 65,6% | 2 | 6,3% | 32 | 100,0% |

Los hallazgos histopatológicos no revelaron diferencias entre PNIDs y PIDs en cuanto a presencia de trombos, infiltrado inflamatorio, extravasación hemática o afectación epidérmica.

La presencia de trombos y la intensidad de los mismos no mostraron diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,282$) entre PNISs y los no PISs. En la tabla 27 siguiente se presentan las frecuencias absolutas y los porcentajes condicionales.

Tabla 27. Relación entre el estado de inmunosupresión y los trombos encontrados en la biopsia cutánea

| | | Trombos | | | | | | | |
|-----------------|-------|---------|-------|----|-------|-----|-------|-------|--------|
| Inmunosupresión | | + | | ++ | | +++ | | TOTAL | |
| | No | 11 | 47,8% | 1 | 4,3% | 11 | 47,8% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 4 | 44,4% | 2 | 22,2% | 3 | 33,3% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 15 | 46,9% | 3 | 9,4% | 14 | 43,8% | 32 | 100,0% |

La intensidad del infiltrado inflamatorio no se asoció de manera estadísticamente significativa con el estado de inmunosupresión ($p=0,501$). (Tabla 28)

Tabla 28. Relación entre el estado de inmunosupresión y el infiltrado inflamatorio

| | | Infiltrado inflamatorio | | | | | | | | | |
|-----------------|-------|-------------------------|-------|----|-------|----|-------|-----|-------|-------|--------|
| Inmunosupresión | | - | | + | | ++ | | +++ | | TOTAL | |
| | No | 4 | 17,3% | 9 | 39,1% | 8 | 34,8% | 2 | 8,7% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 2 | 22,2% | 4 | 44,4% | 1 | 11,1% | 2 | 22,2% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 6 | 18,7% | 13 | 40,6% | 9 | 28,1% | 4 | 12,5% | 32 | 100,0% |

La severidad de la extravasación hemática no se asoció significativamente ($p = 0,092$) con el estado de inmunosupresión. En la tabla 29 se presentan las frecuencias absolutas y los porcentajes condicionales respecto al estado de inmunosupresión.

Tabla 29. Relación entre el estado de inmunosupresión y la extravasación hemática

| | | Extravasación | | | | | | | | | |
|-----------------|-------|---------------|-------|---|-------|----|-------|-----|-------|-------|--------|
| Inmunosupresión | | - | | + | | ++ | | +++ | | TOTAL | |
| | No | 9 | 39,1% | 4 | 17,4% | 8 | 34,8% | 2 | 8,7% | 23 | 100,0% |
| | Sí | 1 | 11,1% | 2 | 22,2% | 2 | 22,2% | 4 | 44,4% | 9 | 100,0% |
| | TOTAL | 10 | 31,3% | 6 | 18,8% | 10 | 31,3% | 6 | 18,8% | 32 | 100,0% |

La presencia de necrosis epidérmica no se asoció significativamente con la inmunosupresión ($p=0,687$). En la tabla 30 se presentan las frecuencias absolutas y los porcentajes condicionales atendiendo al estado de inmunosupresión .

Tabla 30. Frecuencias absolutas y porcentajes condicionales de la afectación epidérmica frente al estado de inmunosupresión

| necrosis epidérmica | | | | | | | |
|---------------------|-------|----------|----------|-----------|-------|--|--|
| Inmunosupresión | No | | Si | | TOTAL | | |
| | No | 14 66,7% | 7 33,3% | 23 100,0% | | | |
| | Sí | 5 55,6% | 4 44,4% | 9 100,0% | | | |
| | TOTAL | 19 63,3% | 11 36,7% | 32 100,0% | | | |

La necrosis fibrinoide se encontró con más frecuencia entre los PIDs (55,6%), que en el grupo de PNIDs (8,7%) ($p = 0,010$). En la tabla 31 se detallan los datos absolutos y los porcentajes condicionales.

Tabla 31. Relación entre el estado de inmunosupresión y la presencia de necrosis fibrinoide en la pared vascular.

| NECROSIS FIBRINOIDE | | | | | | | |
|---------------------|-------|----------|---------|-----------|-------|--|--|
| Inmunosupresión | No | | Si | | TOTAL | | |
| | No | 21 91,3% | 2 8,7% | 23 100,0% | | | |
| | Sí | 4 44,4% | 5 55,6% | 9 100,0% | | | |
| | TOTAL | 25 78,1% | 7 21,9% | 32 100,0% | | | |

Las bacterias invadiendo la pared vascular se veían con más frecuencia en el grupo de PIDs (44,4%) que en el grupo de PNIDs (8,7%) ($p = 0,038$). En la tabla 32 se presentan las frecuencias absolutas y los porcentajes condicionales dado que se presenta o no inmunosupresión.

Tabla 32. Relación entre el estado de inmunosupresión y la presencia de bacterias en la pared vascular

| bacterias pared | | | | | | | |
|-----------------|-------|----------|---------|-----------|-------|--|--|
| Inmunosupresión | No | | Si | | TOTAL | | |
| | No | 21 91,3% | 2 8,7% | 23 100,0% | | | |
| | Sí | 5 55,6% | 4 44,4% | 9 100,0% | | | |
| | TOTAL | 26 81,3% | 6 18,8% | 32 100,0% | | | |

5.DISCUSIÓN

Realizar una revisión de la literatura sobre ‘vasculopatía séptica’ o sobre ‘manifestaciones cutáneas de la sepsis’ resulta complicado, porque habitualmente no se encuentran series que consideren esta entidad por sí misma. Se encuentran series de algunos microorganismos como el meningococo⁸⁴, o de mecanismos patogénicos específicos como la coagulación intravascular diseminada o la púrpura fulminans⁸⁸⁻⁹¹. Pero no se encuentran series en las que haga una correlación clínico-patológica de este cuadro clínico como un todo.

5.1. Epidemiología

Podemos decir que la vasculopatía séptica es una entidad poco frecuente. Sólo uno de los hospitales del estudio (Hospital Universitario de la Princesa) registra entre 700 y 800 episodios de bacteriemia anuales. En un estudio, el 95% de las bacteriemias clínicamente importantes cumplían criterios de SRIS⁹²; otro estudio español, demostró que hasta el 55,5 % de las bacteriemias se acompañaban de criterios de sepsis⁹³. Se puede estimar que en este centro existirán como mínimo unos 400 casos de sepsis anuales. Sin embargo en los 20 años que comprende el estudio, en este centro sólo se identificaron 26 casos de vasculopatía séptica. Al tratarse de un estudio en parte retrospectivo es probable que algunos casos no hayan sido consultados con el Servicio de Dermatología, y no se haya realizado biopsia cutánea, por lo que de acuerdo a

nuestra búsqueda no se podrían localizar. Además, entre los criterios de inclusión del estudio, se precisa que los hemocultivos sean positivos, requisito no imprescindible para el diagnóstico de sepsis ²⁶. Estudios epidemiológicos han mostrado que hasta el 40% de los casos de sepsis muestran cultivos negativos^{24,30}. Esto podría hacer que algunos casos de vasculopatía séptica quedaran sin incluir en nuestro trabajo.

5.2. Etiología

5.2.a. Microorganismo

Respecto a los microorganismos implicados en el desarrollo de la vasculopatía séptica, se han descrito numerosos, siendo los más frecuentes *Neisseria meningitidis*^{94,95} y *Neisseria gonorrhoeae* ^{58,96-98}. Pero otros muchos microorganismos se han encontrado como responsables de vasculopatía séptica: *Haemophilus influenzae* ⁸⁹, *Acinetobacter* ⁵³, *Fusobacterium avium* ⁵³, *Enterococcus faecalis* ⁵³, *Pseudomonas* ⁴², *Streptococcus pneumoniae* y *Streptococcus grupo A* ⁹¹, *Klebsiella pneumoniae* ⁵⁶, *Brucella melitensis* ⁹⁹ y *Staphylococcus spp.* ⁵⁴.

En nuestra serie, la vasculopatía séptica estuvo producida por numerosos microorganismos diferentes, si bien el más frecuente fue *Neisseria meningitidis* (40%). Cabe destacar que uno de los centros en los que se llevó a cabo el estudio (Hospital Universitario de La Princesa) sólo atiende población adulta, y no tiene servicio de Pediatría. Estudios prospectivos han mostrado que hasta el 41% de

los casos de meningococemia se produce en niños menores de 5 años ⁸⁴, y que el 71% de los casos se producen en 2 picos de edad, uno en menores de 4 años, y el otro en adolescentes ¹⁰⁰. Otros trabajos han evidenciado en torno al 39% de los casos de enfermedad meningocócica se da en mayores de 20 años ¹⁰¹. Aunque la edad de nuestros pacientes era de entre 15 y 80 años, el microorganismo más frecuentemente encontrado fue el meningococo. Se puede concluir por tanto que *Neisseria meningitidis* es el microorganismo que produce vasculopatía séptica con mayor frecuencia independientemente del grupo de edad.

5.2.b. Foco de la sepsis

Otro hallazgo destacable es que la localización del foco séptico es muy variable, y que en más de la mitad de los casos (53%) este no fue identificado. Tomando como referencia de nuevo la meningococemia, se ha visto que el 56% de los casos presenta foco infeccioso en forma de meningitis (con o sin sepsis asociada), pero en el 44% restante, sólo se encuentra sepsis meningocócica sin foco ¹⁰², estos hallazgos serían similares a los que hemos encontrado en nuestra serie. Además este dato podría tener importancia en el pronóstico, se sabe que la mortalidad es mayor en los casos de enfermedad meningocócica sin meningitis que en los que se presentan con meningitis ¹⁰⁰. Se podría explicar porque bien debido a la virulencia del microorganismo o a la capacidad de respuesta del huésped, no sean capaz de localizar y controlar la infección, y se produzca una enfermedad diseminada agresiva.

En cuanto a la identificación del microorganismo, se conoce desde hace mucho tiempo la utilidad de la tinción de Gram en el frotis del líquido de las lesiones o de biopsias cutáneas en pacientes con sepsis por Meningococo ^{103,104}, en las lesiones de endocarditis ^{71,78,105} y de otras infecciones sistémicas ^{42,106}. En algunos estudios se ha mostrado que la sensibilidad de la técnica puede alcanzar el 100% ⁷¹, y que esta puede ser más rentable que el cultivo de otras muestras como el líquido cefalorraquídeo o los hemocultivos ¹⁰⁷. Hay trabajos que han encontrado que el frotis y/o cultivo de la muestra de piel puede ser el único modo de identificar el microorganismo responsable del cuadro séptico hasta en el 12% de los pacientes ¹⁰². En nuestro estudio hemos encontrado 8 casos en los que se realizó cultivo de la biopsia cutánea y en el 50% de ellos se identificó el patógeno causante del cuadro séptico.

Sin embargo, a pesar de la simplicidad y rapidez de la técnica y la posibilidad de hacer un frotis que permitiría identificar los microorganismos en un plazo de 1 hora, no existe un uso extendido de esta técnica diagnóstica. Pensamos que el frotis y la biopsia de las lesiones cutáneas para el estudio microbiológico debería estar incluida en el protocolo de manejo de todo paciente con sepsis y lesiones cutáneas.

5.2.c. Evolución de los microorganismos responsables

En las últimas décadas se ha producido un cambio en la distribución de los agentes causales de la sepsis. Si hasta los años 80 existía una clara predominancia de la sepsis producida por microorganismos Gram-negativos, de forma progresiva se ha visto un aumento del porcentaje de casos de sepsis por Gram-positivos hasta superar el número de casos de sepsis por Gram-positivos al de casos de sepsis por Gram-negativos, siendo los microorganismos más frecuentes *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus coagulasa negativo* ^{21,23,108,109}. En un estudio de las bacteriemias en España en 2002, se observó que el 57% de las mismas estaban causadas por microorganismos Gram-positivos, el 41% por microorganismos Gram-negativos, un 0,6% estaba producida por microorganismos anaerobios, y un 1,3% eran de origen fúngico ¹¹⁰. En nuestro estudio no se observa esta tendencia. Probablemente, esto se explica porque *Neisseria meningitidis*, un microorganismos Gram-negativo, es la causa más frecuente de vasculopatía séptica, pero no es uno de los principales microorganismos causales de sepsis. Concluimos por tanto que los microorganismos que producen con mayor frecuencia vasculopatía séptica difieren de aquellos que producen con mayor frecuencia sepsis.

5.3. Clínica

5.3.a. Aparición

La mayoría de los autores consideran que, cuando aparecen, las manifestaciones cutáneas son uno de los primeros signos de la sepsis, y que su detección precoz puede llevar a un diagnóstico rápido y a la administración de un tratamiento eficaz ^{83,88-90,111}. En un estudio de 45 de casos de CID, 33 (73%) presentaron lesiones cutáneas. De los casos que presentaron lesiones cutáneas en el 47% este fue el motivo de consulta y lo que condujo al paciente al hospital. En el 53% restante, las lesiones aparecieron cuando el paciente ya estaba ingresado ⁹⁰. Esta observación se confirma en nuestra serie en la que hemos encontrado que más de la mitad de los pacientes presentaron lesiones cutáneas de forma simultánea al debut de los síntomas de la sepsis, y que en el 90% de los casos estas lesiones aparecieron en los primeros 7 días.

Otro dato a considerar, es que el curso de las lesiones cutáneas puede tener valor pronóstico, de modo que los casos en los que las lesiones aparecen de forma rápida, generalizada y fulminante, tienen una peor evolución que aquellos en los que el curso es más progresivo y larvado ¹⁰³, y que a mayor número de lesiones cutáneas peor pronóstico ¹⁰⁰. Otros autores no encuentran relación entre la presencia de lesiones cutáneas y el pronóstico de la enfermedad ¹¹², aunque estos autores sólo valoran la presencia/ausencia de lesiones cutáneas, y no el número, tipo ni distribución. A favor de la importancia de la presencia y de la evolución de las lesiones cutáneas en el pronóstico está que la mayoría de las escalas de valoración de la gravedad de la enfermedad meningocócica

consideran entre sus parámetros la presencia y el tipo de lesiones cutáneas, y una de las más utilizadas el '*Glasgow meningococcal septicaemia prognostic score*' valora la presencia de petequias diseminadas, la aparición de púrpura, y la diseminación de las lesiones en las primeras 12 horas de la enfermedad ¹¹³.

Una limitación de nuestro estudio es que no podemos analizar la evolución de las lesiones, si estas tuvieron un inicio súbito, o fue de aparición progresiva. Al tratarse de un estudio en parte retrospectivo, dicha información no estaba recogida en las historias clínicas con precisión.

5.3.b Tipo de lesión cutánea

Respecto al tipo de lesión cutánea que aparece en el contexto de la sepsis, se han descrito de forma separada atendiendo al mecanismo patogénico ^{31,32,114}.

En nuestra serie hemos encontrado que las lesiones cutáneas más frecuentes eran las lesiones purpúricas que no blanquean a la presión y las petequias. Aunque otros hallazgos no infrecuentes eran las vesículas y ampollas, y las pústulas. La mayoría de los pacientes (68,7%) mostraban más de un tipo de lesión cutánea, y en 29 de los casos (90,6%) se encontraron lesiones purpúricas y/o petequias.

5.3.c Localización de las lesiones

Otro hallazgo relevante en la presentación cutánea de la vasculopatía séptica es que, aunque la mayoría de los pacientes presentaron lesiones generalizadas, en 12 pacientes (37,5%) las lesiones estaban localizadas. Comparando el tipo de lesión con la presencia de lesiones localizadas/diseminadas, la única diferencia es que la presencia de petequias era más frecuente en pacientes con lesiones generalizadas. Debido a que el desarrollo de la clínica cutánea era bastante rápido, no pensamos que lesiones localizadas pudieran ser una fase precoz en el cuadro clínico que posteriormente se generalizaría.

5.3.d Relación entre el tipo de lesión cutánea y el mecanismo patogénico

Intentamos relacionar el tipo de lesión cutánea con el mecanismo patogénico que ocasionaba el cuadro séptico, pero con excepción de la GSP que aparece casi exclusivamente en casos de CID, no encontramos otra relación.

La GSP se define como lesiones isquémicas distales, simétricas, en 2 o más localizaciones, en ausencia de obstrucción de los grandes vasos ³⁸. Históricamente se ha descrito en el contexto de infecciones graves, las más frecuentes sepsis bacterianas por meningococo o neumococo, pero también en la malaria o infecciones víricas, y puede acompañar a otros procesos no infecciosos como enfermedades cardiológicas, administración de fármacos vasoactivos (adrenalina, noradrenalina, dopamina), enfermedades del tejido conjuntivo, neoplasias

malignas y el síndrome antifosfolípido entre otros ¹¹⁵⁻¹¹⁷. La patogenia no se conoce con exactitud pero se cree que, debido a una condición que produce un bajo gasto cardíaco, se induce una vasoconstricción periférica muy intensa con el objetivo de preservar los órganos vitales. Otros autores consideran que se trata de una manifestación de la CID ¹¹⁸. Cualquier enfermedad o situación que disminuye dramáticamente el aporte sanguíneo, de nutrientes, o de oxígeno a las zonas distales, durante un periodo de tiempo prolongado, puede producir GSP ¹¹⁹. Clínicamente se manifiesta como frialdad extrema, palidez y dolor en las zonas afectadas (2 o más zonas distales de las extremidades, habitualmente de forma simétrica). Estos síntomas progresan a acrocianosis, y si no se revierte, a gangrena franca con ampollas hemorrágicas y escaras necróticas. Los cambios isquémicos comienzan en las zonas distales de las extremidades y puede progresar proximalmente hasta afectar toda la extremidad; otras zonas que pueden verse afectadas son la nariz, la orejas, los genitales y el cuero cabelludo. Los pulsos periféricos permanecen intactos, descartando la afectación de los grandes vasos ^{37,38,119,120}. Hasta el 85% de los casos de GSP se acompañan de CID ^{38,91,116}.

En nuestro trabajo encontramos 4 pacientes que mostraban lesiones cutáneas compatibles con GSP, de ellos los 4 mostraban hallazgos analíticos compatibles con CID. Por lo que confirmamos que esta forma de presentación clínica está asociada a la CID.

5.3.e. Relación entre el tipo de lesión cutánea y el microorganismo

Las lesiones cutáneas también son comunes a los diferentes microorganismos. Si bien hay 2 tipos de lesiones que se asocian a un determinado patógeno: las petequias con *Neisseria meningitidis* y el ectima gangrenoso con *Pseudomonas spp.*

La aparición de un exantema petequial siempre despierta la alarma de la posibilidad de enfermedad meningocócica, y es uno de los parámetros incluido en la mayoría de las escalas de valoración de la gravedad de la enfermedad meningocócica ¹¹³. Sin embargo, se sabe que la causa más frecuente de síndrome febril y exantema formado por petequias son las infecciones por enterovirus, y que hay otras muchas causas de este cuadro como pueden ser otras infecciones víricas como la gripe y otros virus respiratorios, las infecciones por parvovirus, Epstein Barr, citomegalovirus, la púrpura de Schölein-Henoch, las enfermedades del tejido conjuntivo, enfermedades hematológicas (como la deficiencia de proteína C o S, las púrpura trombocitopénica idiopática), algunos fármacos, y traumatismos ¹¹¹. En nuestro trabajo, aunque no se pudo demostrar una diferencia estadísticamente significativa que relacionara el tipo de lesión cutánea con el microorganismo responsable del cuadro clínico, de los 13 pacientes que presentaron petequias en la exploración física, 11 tenían sepsis por *Neisseria Meningitidis*.

El ectima gangrenoso se ha considerado clásicamente como un signo patognomónico de la sepsis por *Pseudomonas spp* que se da fundamentalmente en pacientes inmunocomprometidos ^{42,121-124}. Posteriormente se ha visto que esta entidad clínica puede aparecer en pacientes sin bacteriemia ^{121,125} y sin

enfermedades subyacentes ^{126,127}. Por lo que se han postulado que existen 2 tipos de ectima gangrenoso con patogenia diferente ^{47,124,128-130}:

- i. Ectima gangrenoso bacteriémico: se trata de una diseminación hematógena de los microorganismos en un paciente con bacteriemia. Estas bacterias asientan en la piel y producen las lesiones cutáneas típicas.
- ii. Ectima gangrenoso no bacteriémico: lo más aceptado es que, en pacientes que no tienen bacteriemia, las lesiones se producen por inoculación directa, y se dan en el punto de entrada del microorganismo. Otros autores defienden que no se puede descartar que se haya producido una bacteriemia transitoria, y que no se demostró en los hemocultivos. Estos casos tendrían, a priori, un mejor pronóstico que los casos que cursan con bacteriemia.

Además se ha visto que hay otros muchos organismos que pueden inducir lesiones similares como *Morganella morganii*, *Aeromonas hydrophila*, *Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*, *E. coli*, *Klebsiella spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Citrobacter freundii* y *Candida* ^{46,47,129,131-136}. La presentación clínica es en forma máculas asintomáticas que rápidamente forman una ampolla o pústula en su superficie, que se rompe para dejar una úlcera en sacabocados con un escara necrótica adherida, rodeada de un halo eritematoso ^{42,121}. Los lugares anatómicos donde más frecuentemente aparecen son los glúteos y la región perineal, con menor frecuencia pueden aparecer en las extremidades, el tronco y la cara. En nuestra serie observamos 2 casos con lesiones clínicamente sugestivas de ectima

gangrenoso (un paciente con lesiones generalizadas y otra paciente con lesiones en cuero cabelludo) y ambas tenían sepsis producida por *Pseudomonas*.

5.3.f Pronóstico

La mortalidad en nuestra serie fue del 28%, que resultó mejor que lo que se esperaba a priori. La mortalidad media de la sepsis se encuentra en aproximadamente el 50%, y la mayoría de los estudios consideran que está entre el 40 y el 80% ²². Esta mortalidad varía dependiendo de la gravedad del cuadro clínico, las enfermedades subyacentes, el microorganismo responsable y de algunas entidades clínicas específicas.

- En cuanto a la gravedad de la sepsis: la sepsis grave (aquella que se acompaña de hipoperfusión o disfunción de algún órgano) tiene una mortalidad del 25-30%, mientras que si existe shock séptico (sepsis con hipotensión o necesidad de fármacos vasopresores) es del 40-70% ¹³⁷.
- Los pacientes con cáncer o inmunosupresión tienen una mortalidad mayor que los individuos que no tienen comorbilidades ¹³⁸.
- Respecto a la mortalidad de microorganismos específicos, la de la enfermedad meningocócica está entre 18 y el 53% ¹³⁹, si sólo existe bacteriemia meningocócica es prácticamente despreciable, si se da meningococemia con meningitis oscila

entre el 1-5%, mientras que si existe además sepsis esta alcanza el 30-70% de los casos ¹⁰³.

- La mortalidad media de la púrpura fulminans está alrededor del 43% ⁸⁹.

En nuestra serie se podría explicar que la mortalidad haya sido más baja de lo esperado por la elevada proporción de individuos previamente sanos y la predominancia de la sepsis por meningococo.

5.4. Histopatología

En cuanto a los hallazgos histopatológicos, se ha definido la vasculitis séptica como una vasculitis leucocitoclástica pandérmica, con trombos que contienen bacterias y neutrófilos, neutrofilia extravascular que puede ser en forma de microabcesos del tipo de la dermatitis herpetiforme, y exocitosis de neutrófilos, y edema de la dermis papilar⁸². Los hallazgos que podrían hacer sospechar que se trate de una vasculopatía séptica en lugar vasculitis neutrofílica de pequeño vaso serían los siguientes ^{12,82} :

- I. Aparición de trombos intraluminales oclusivos
- II. Menor frecuencia de leucocitoclasia
- III. Afectación de vasos dérmicos más profundos y arteriolas
- IV. Hemorragia más marcada
- V. Mayor frecuencia de pústulas intraepidérmicas y necrosis epidérmica

VI. Presencia de gérmenes

En nuestra serie hemos encontrado, tal y como describen otros autores ⁵⁹ que las lesiones cutáneas que aparecen en el contexto de la sepsis tienen un amplio espectro de hallazgos histológicos. Además la intensidad y la localización de estos hallazgos también es muy variable. Los hallazgos que se describen como característicos de vasculopatía séptica han sido corroborados en nuestra serie:

- I. Aparición de trombos intraluminales oclusivos:** cabe destacar que encontramos trombos intraluminales en todas las muestras de piel. Estos trombos se distribuían ampliamente por la muestra, y en la mayoría de los casos (90%) afectaban al plexo vascular profundo, con o sin afectación adicional del plexo superficial.
- II. Menor frecuencia de leucocitoclasia y necrosis fibrinoide:** algunos autores se han referido, a nuestro entender de manera errónea, a la vasculitis séptica como una vasculitis sin necrosis fibrinoide ¹⁹. En nuestro estudio, el 25% de la muestras evidenciaban necrosis fibrinoide; por lo tanto esta característica no excluye el diagnóstico de vasculopatía séptica. La necrosis fibrinoide considerada por muchos autores un hallazgo 'patognomónico' de la vasculitis neutrofílica de pequeño vaso, no ha sido un hallazgo constante en las biopsias de nuestros pacientes.
- III. Afectación de vasos dérmicos más profundos y arteriolas:** en el 90% de los casos afectación de plexo vascular profundo.

IV. Hemorragia más marcada: encontrada en el (69%) de nuestras muestras.

V. Mayor frecuencia de pústulas intraepidérmicas y necrosis epidérmica, tal como se vio en el 56% de nuestra serie.

El infiltrado inflamatorio también resultó ser un hallazgo frecuente (81%) de los casos, y muchos casos de CID mostraban infiltrado inflamatorio. La CID es una vasculopatía esencialmente trombótica en la que el infiltrado inflamatorio está ausente o es mínimo⁸. Los hallazgos histológicos de este cuadro clínico se han descrito de forma independiente. En la biopsia aparecen trombos de fibrina, de plaquetas o trombos mixtos, en los capilares y la vénulas, extravasación hemática y el infiltrado inflamatorio está ausente o es muy discreto. También se puede observar necrosis epidérmica y ampollas subepidérmicas⁸. Respecto a la púrpura fulminans, Betrosian y cols⁸⁸, describen con detalle la relación clínico-patológica del proceso: "... la necrosis cutánea en la púrpura fulminans se caracteriza por la oclusión de los vasos dérmicos por microtrombos, lo que ocasiona un infarto hemorrágico. Después de la obstrucción vascular, las células endoteliales se edematizan, y producen dilatación capilar y vasos congestivos. Clínicamente este estadio se manifiesta por eritema y un discreto edema en el lugar de la oclusión vascular. Cuando la isquemia progresa y se dilatan los capilares se produce extravasación de hematíes en la dermis. Clínicamente se manifiesta por petequias. Se puede encontrar un mínimo infiltrado perivascular. Según avanza la isquemia y el daño vascular, aumenta la hemorragia en la dermis y aparecen equimosis, que se seguirán de ampollas hemorrágicas subepidérmicas. El final del proceso es la

aparición de necrosis por coagulación de la dermis y el tejido celular subcutáneo que se manifiesta como gangrena.

En nuestra serie, la mayoría de las muestra que no mostraban infiltrado inflamatorio, correspondían a casos que cumplían criterios analíticos de CID (5 de los 6 casos sin infiltrado inflamatorio), y en los casos que este aparecía era mínimo.

La presencia de bacterias en los trombos, en la pared vascular y en la dermis, se considera un signo de vasculitis séptica, aunque no se ha estudiado con qué frecuencia aparece. Desde el punto de vista conceptual, las vasculopatías en las que el mecanismo patogénico es la suelta de émbolos sépticos a distancia y aquellas que se deben a invasión de la pared vascular por el microorganismo deberían de mostrar bacterias en la muestra de piel .

Por lo tanto, las lesiones secundarias a la endocarditis infecciosa aguda o secundarios a la infección de dispositivos endovasculares deberían mostrar bacterias en los trombos y en los vasos sanguíneos. Revisando la literatura, existe controversia sobre los hallazgos histológicos de los nódulos de Osler, mientras que algunos autores piensan que los nódulos de Osler se deben a una reacción de hipersensibilidad secundaria a la endocarditis, otros encuentran hallazgos histológicos y/o microbiológicos compatibles con embolismo ^{79,105,106}. La mayoría de los autores defienden que las lesiones de Janeway se deben a un fenómeno embólico y en la biopsia se encuentran abscesos neutrofilicos con trombos vasculares, y se pueden identificar microorganismos tanto en los abscesos como en los vasos ^{70,79,81}. Las descripciones de las biopsias de lesiones cutáneas embólicas secundarias a la infección de dispositivos y/o procedimientos endovasculares

coinciden en demostrar la presencia de infiltrado neutrofílico dérmico, la presencia de trombos en los vasos sanguíneos, con evidencia de bacterias intraluminares, intersticiales y perivasculares^{60 64,65}.

Mención aparte merecen las lesiones producidas por la invasión directa de la pared vascular por la bacteria. Está descrito con mayor detalle en los casos de ectima gangrenoso: se observa úlcera epidérmica con un infiltrado inflamatorio difuso de predominio neutrofílico. Existe congestión vascular y extravasación hemática, y se pueden encontrar trombos ocluyendo los vasos sanguíneos. Se encuentran numerosos organismos (con mayor frecuencia Gram negativos) tanto en la pared vascular como entre los haces de colágeno ^{42,47,125,140,141}.

En nuestro estudio se utilizó en todos los pacientes la tinción de hematoxilina-eosina, y la tinción de Gram en los casos en los que se sospechaba la presencia de microorganismos y no eran evidentes con la tinción de hematoxilina-eosina. Mediante estas técnicas se detectó presencia de bacterias en el 21% de las muestras.

La identificación de microorganismos en las muestras histológicas puede ser difícil bien porque su número sea escaso o porque el infiltrado inflamatorio sea muy denso y las bacterias queden ocultas dentro de este. Se han desarrollado técnicas moleculares que mejoran la identificación de las bacterias en el tejido. Se dispone de anticuerpos policlonales como el anticuerpo anti-BCG, que reacciona contra numerosas especies de bacterias y hongos (no contra virus ni protozoos), que podría servir como cribado cuando se sospeche que existen microorganismos que no se detecten por tinciones convencionales ^{142,143}. También se pueden

encontrar anticuerpos más específicos para la detección de diferentes bacterias como *Neisseria meningitidis* ¹⁴⁴, *Streptococcus pyogenes* ¹⁴⁵ y *Treponema pallidum* ^{146,147} entre otros. Mediante estas técnicas se detecta la presencia de microorganismos, y permite localizar dónde se encuentran estos microorganismos (dermis, vasos sanguíneos, intracelulares...). Otra técnica empleada para detectar bacterias es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), especialmente útil cuando los microorganismos están presentes en muy bajo número, y cuando son difíciles de cultivar como es el caso de *Mycobacterium tuberculosis* ¹⁴⁸, *Neisseria meningitidis* ^{107,144,149}, *Clostridium spp.*, *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus grupo A* ¹⁵⁰. Tanto la inmunohistoquímica como la PCR facilitan la detección de bacterias en el tejido, y pueden ser utilizadas en tejidos fijados en parafina. La inmunohistoquímica ofrece la ventaja de identificar los microorganismos a la vez que conserva las características morfológicas de la muestra. Por otro lado la PCR es capaz de identificar diferentes serotipos al disponer de distintos ‘primers’ ¹⁴⁴.

Existen muy pocos trabajos en los que se realice una correlación clínico-patológica de vasculopatía séptica. Stella-Silva y cols. correlacionaron los hallazgos histológicos encontrados en la necropsia de 34 casos de enfermedad meningocócica con los hallazgos clínicos ¹⁵¹. Estos autores demostraron la presencia de trombos en diferentes órganos como el pulmón, la piel y los riñones en 18 de 31 casos estudiados (58%). Con respecto a las lesiones cutáneas, detectaron trombos de fibrina en 18 casos, y lo correlacionaron con la presencia de CID, que se daba en 12 casos, por lo que concluyeron que la correlación clínicopatológica era del 67%. Esto es coherente con lo encontrado en nuestro

trabajo, puesto que la presencia de trombos ocluyendo los vasos sanguíneos en el contexto de la sepsis se puede ver en otras entidades además de en la CID.

La vasculopatía séptica se trata pues, desde el punto de vista histológico, de una vasculopatía trombótica, por lo que el diagnóstico diferencial habrá que hacerlo con otras formas de vasculopatía trombótica. Carlson et al hicieron una revisión de las 'pseudovasculitis', es decir entidades que clínicamente mimetizaban una vasculitis pero que se producía por mecanismos patogénicos diferentes ⁵⁹. Los grupos que ellos describen y los mecanismos por el que se producen están resumidos en la tabla 33:

Tabla 33. 'Imitadores de vasculitis cutánea' (Carlson y cols, ⁵⁹)

| • Mecanismo | • Enfermedad |
|--|---|
| • Hemorragia (incompetencia vascular, enfermedades de la coagulación-fibrinólisis) | <ul style="list-style-type: none"> • Dermatitis pigmentarias purpúricas • Púrpura solar/senil • Escorbuto • Púrpura trombocitopénica idiopática • Algunas erupciones víricas, farmacológicas o inducidas por artrópodos. |
| • Infección | <ul style="list-style-type: none"> • Endocarditis infecciosas • Vasculitis séptica (vasculopatía séptica) • Fenómeno de Lucio (inflamación endotelial debido a <i>M leprae</i>) |
| • Embolismo | <ul style="list-style-type: none"> • Mixoma Auricular • Embolismo de colesterol |
| • Trombosis | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome antifosfolípido • Púrpura trombocitopénica trombótica • Vasculopatía livedoide • Necrosis cutánea inducida por warfarina (cumarínicos) • Púrpura fulminans • Coagulación intravascular diseminada • Gammapatía monoclonal (crioglobulinemia tipo 1) • Anemia de células falciformes |
| • Vasoespasmo (farmacológico) | <ul style="list-style-type: none"> • Derivados ergotamínicos • Metisergida • Cocaína |
| • Traumatismo vascular | <ul style="list-style-type: none"> • Síndrome del martillo hipotenar |
| • Alteraciones de la pared vascular | <ul style="list-style-type: none"> • Calcifilaxia • Amiloidosis • Arteriopatía posradiación • Hiperoxaluria primaria |

En este trabajo se considera la infección como una causa de 'vasculopatía'. El diagnóstico diferencial con el resto de las entidades que se presentan en la tabla dependerá del mecanismo patogénico:

- En los casos producidos por hemorragia, vasoespasmo, traumatismo vascular y alteraciones de la pared vascular: la biopsia cutánea no mostrará trombos en los vasos. Por lo que el diagnóstico diferencial se puede hacer por la historia clínica y los hallazgos histopatológicos.
- Cuando se deben a embolismo tanto los émbolos de colesterol como los debidos al mixoma auricular, muestran una imagen histológica patognomónica y no sujeta a confusión.
- En caso de mecanismo trombótico:
 - la púrpura fulminans y la CID quedan englobados dentro de nuestro término de vasculopatía séptica.
 - La necrosis inducida por cumarínicos, la anemia de células falciformes y la vasculopatía livedoide presentan unos antecedentes personales y unas características clínicas muy diferentes a la vasculopatía séptica.
 - La crioglobulinemia tipo 1, asociada a gammapatía monoclonal da lugar a trombos en los pequeños vasos de la dermis superior, compuestos de un materia homogéneo, eosinófilo, formado por crioprecipitados, diferentes de los trombos de fibrina que se ven en la vasculopatía séptica.

- Mención aparte merece el síndrome antifosfolípido (SAF) que en diferentes trabajos se ha asociado a infección ¹⁵²⁻¹⁵⁴. Está demostrado que la infección es uno de los desencadenante más frecuentes de SAF catastrófico en pacientes con SAF. En paciente sin este síndrome, en el contexto de infección, es relativamente frecuente encontrar anticuerpos antifosfolípido (sobre todo en infecciones víricas crónicas como VHC, VHB, VIH, en la lepra y en la sífilis, pero también en enfermedades estreptocócicas y estafilocócicas)^{153,154}. En la mayoría de los casos estos anticuerpos antifosfolípido no van dirigidos contra la glicoproteína B2 I, que son los anticuerpos más relacionados con los fenómenos trombóticos en el contexto del SAP; y cuando van dirigidos contra la glicoproteína B2 I, suelen ir contra epítomos diferentes a los que se dan en el SAF y en la mayoría de los casos no se asocia a fenómenos trombóticos. Ninguno de nuestros pacientes estaba diagnosticado de SAF previo al cuadro séptico, por lo que consideramos poco probable que el cuadro clínico se debiera a un SAF desencadenado por la infección.

5.5. Mecanismos patogénicos

En la literatura se considera que existen cuatro mecanismos patogénicos fundamentales responsables de las lesiones vasculares en el contexto de la sepsis: la CID, la invasión directa de la pared vascular por el patógeno, la vasculitis de mecanismo inmunológico y el embolismo séptico ^{31,32,75,155,156}. También se acepta que en un mismo paciente puede darse más de uno de estos mecanismos ¹⁵⁵. Nuestro estudio muestra que en la mayoría de los casos (59%), sólo estaba implicado un mecanismo patogénico, y el resto de los casos estaban producidos por 2 o más de estos mecanismos. Llama la atención que, atendiendo a los criterios de inclusión en los diferentes grupos patogénicos, seis pacientes no se pudieron incluir en ninguno de los grupos. Existen varias posibles explicaciones a este hecho:

- (i) La CID es un fenómeno dinámico, puede ser que las determinaciones analíticas se realizaran en un momento precoz/tardío, de modo que aunque no se determinaron criterios de CID estos podían haberse dado en otro momento del cuadro clínico.
- (ii) El momento de obtener la biopsia cutánea también puede haber influido. Se sabe que la vasculitis leucocitoclástica es un fenómeno dinámico y que dependiendo del momento en el que se tome la biopsia puede mostrar o no características diagnósticas ¹⁵⁷.

- (iii) La detección de los microorganismos con las técnicas convencionales que se utilizaron puede no ser lo suficientemente sensible para hacer patente su presencia.

5.6. Comparación entre los pacientes inmunodeprimidos y los no inmunodeprimidos

Entre los factores de riesgo más reconocidos de sepsis (y de infección grave) está la inmunosupresión ^{21,158}. Sin embargo, en nuestra serie, el 72% de los pacientes no presentaban inmunosupresión. Esto se puede explicar por la alta frecuencia del meningococo como microorganismo responsable. La mayoría de los casos de enfermedad meningocócica se producen en pacientes previamente sanos, sin ningún factor de riesgo ^{83,101}. En nuestra serie de los 13 los casos de enfermedad meningocócica sólo 1 se produjo en un PID (7%) y 12 (93%) eran PNIDs. Si excluimos los pacientes en los que *Neisseria meningitidis* era el microorganismos responsable, de los 19 pacientes con sepsis producida por un microorganismo diferente del meningococo, 11 eran PNIDS (58%) y 8 eran PID (42%), lo que estaría en consonancia con los datos de la literatura que reflejan que entre 54% y el 65% de los pacientes con sepsis presentan comorbilidades entre ellas, una de la más importantes, la inmunosupresión ¹³⁸.

Consideramos 2 grupos atendiendo al estado de inmunosupresión, para analizar si las características de la vasculopatía séptica era diferente en PIDs que en PNIDs. Comparando los microorganismos responsables de la sepsis en ambos grupos, se

detectó que la infección por *Neisseria meningitidis* se da más frecuentemente en PNIDs.

Respecto a las manifestaciones cutáneas en PIDs y PNIDs parece ser similar en ambos grupos con excepción de la presencia de pústulas, que fueron más frecuentes en PIDs. No se pudieron demostrar otras diferencias. Cabe destacar que el pronóstico parece similar en ambos grupos, y no se pudo demostrar estadísticamente una mayor mortalidad en los PIDs.

Valorando las características histológicas de las muestras de piel en PIDs y PNIDs, se observó que en el grupo de PIDs era más frecuente la presencia de bacterias. Probablemente en este grupo de pacientes los microorganismos sean más numerosos y por lo tanto más fáciles de identificar. Otra diferencia que se encontró y para la que no disponemos de explicación es la mayor frecuencia de necrosis fibrinoide en el grupo de PIDs.

6. CONCLUSIONES

1. La vasculopatía séptica es una entidad rara. A pesar de la mayor incidencia de sepsis no se está produciendo un aumento de este cuadro clínico.
2. En nuestra serie, el microorganismo que con mayor frecuencia produce vasculopatía séptica es *Neisseria meningitidis*. Existen otros muchos microorganismos capaces de producir este cuadro clínico.
3. Es una manifestación clínica precoz en el contexto de la sepsis, siendo las lesiones purpúricas (equimosis o de petequias) las más frecuentes. Las manifestaciones clínicas no dependen del microorganismo responsable ni del mecanismo patogénico que produce la vasculopatía.
4. Histológicamente se trata de una vasculopatía oclusiva con morfología variable. Existen unos hallazgos que se dan con mayor frecuencia que en la vasculitis neutrofílica de pequeño vaso como son la presencia de trombos de fibrina, menor frecuencia de necrosis fibrinoide, la afectación profunda, la afectación epidérmica en forma de necrosis o pústulas.
5. En la mayoría de los casos sólo hay 1 mecanismo patogénico implicado, aunque no es excepcional que existan varios.

6. Existen pocas diferencia en las manifestaciones en PIDs con respecto a PNIDs.

7. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology* 2010; **56**: 3-23.
- 2 Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA *et al.* 2012 revised international chapel hill consensus conference nomenclature of vasculitides. *Arthritis Rheum* 2013; **65**: 1-11.
- 3 Waller R, Ahmed A, Patel I *et al.* Update on the classification of vasculitis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2013; **27**: 3-17.
- 4 Levi M. Disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2007; **35**: 2191-5.
- 5 Tsampau D, Buggiani G, Hercogova J *et al.* Cutaneous necrotizing vasculitis: a rational therapeutic approach. *Dermatol Ther* 2012; **25**: 335-9.
- 6 Jorizzo JL. Classification of vasculitis. *J Invest Dermatol* 1993; **100**: 106S-10S.
- 7 Ghersetich I, Comacchi C, Jorizzo JL *et al.* Proposal for a working classification of cutaneous vasculitis. *Clin Dermatol* 1999; **17**: 499-503.
- 8 McKee P.H. Calonge E, Granter S.R. Vascular diseases. In: *Pathology of the skin with clinical correlations* (McKee P.H. Calonge E, Granter S.R., ed), third edn., Vol. 1. London: Elsevier Mosby. 2005; 763-4.
- 9 Pulido-Perez A, Aviles-Izquierdo JA, Suarez-Fernandez R. [Cutaneous vasculitis]. *Actas Dermosifiliogr* 2012; **103**: 179-91.
- 10 Hunder GG, Arend WP, Bloch DA *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Introduction. *Arthritis Rheum* 1990; **33**: 1065-7.
- 11 Jennette JC, Falk RJ, Andrassy K *et al.* Nomenclature of systemic vasculitides. Proposal of an international consensus conference. *Arthritis Rheum* 1994; **37**: 187-92.
- 12 Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *The American Journal of dermatopathology* 2006; **28**: 486-506.
- 13 Marzano AV, Vezzoli P, Berti E. Skin involvement in cutaneous and systemic vasculitis. *Autoimmun Rev* 2013; **12**: 467-76.
- 14 Xu LY, Esparza EM, Anadkat MJ *et al.* Cutaneous manifestations of vasculitis. *Semin Arthritis Rheum* 2009; **38**: 348-60.
- 15 Kluger N, Frances C. Cutaneous vasculitis and their differential diagnoses. *Clinical and experimental rheumatology* 2009; **27**: S124-38.
- 16 Crowson AN, Mihm MC, Jr., Magro CM. Cutaneous vasculitis: a review. *Journal of cutaneous pathology* 2003; **30**: 161-73.
- 17 Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J of Dermatopathol* 2005; **27**: 504-28.
- 18 Kinney MA, Jorizzo JL. Small-vessel vasculitis. *Dermatol Ther* 2012; **25**: 148-57.

- 19 Ackerman AB. Specific diagnosis; Septic Vasculitis. In: *Histologic diagnosis of inflammatory skin disease. An algorithmic method based on pattern analysis.* (Stamathis G, ed), second edn. Baltimore: Williams & Wilkins. 1997; 727-8.
- 20 Namas R, Zamora R, An G *et al.* Sepsis: Something old, something new, and a systems view. *J Crit Care* 2012; **27**.
- 21 Rangel-Frausto MS. Sepsis: still going strong. *Archives of medical research* 2005; **36**: 672-81.
- 22 Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; **29**: S109-16.
- 23 Martin GS, Mannino DM, Eaton S *et al.* The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; **348**: 1546-54.
- 24 Esteban A, Frutos-Vivar F, Ferguson ND *et al.* Sepsis incidence and outcome: contrasting the intensive care unit with the hospital ward. *Crit Care Med* 2007; **35**: 1284-9.
- 25 American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; **20**: 864-74.
- 26 Levy MM, Fink MP, Marshall JC *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive care medicine* 2003; **29**: 530-8.
- 27 Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; **365**: 63-78.
- 28 Angus DC, Pereira CA, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2006; **6**: 207-12.
- 29 Palomar R, Canton R, Colmenero J *et al.* Update: sepsis and septic shock. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007; **25**: 58-66.
- 30 Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL *et al.* Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; **34**: 344-53.
- 31 Auwaerter P, Provost T. Septicemia. In: *Cutaneous medicine. Cutaneous manifestations of systemic disease* (Provost T, Flynn J, eds). London: BC Decker. 2001; 524-9.
- 32 Kingston ME, Mackey D. Skin clues in the diagnosis of life-threatening infections. *Rev Infect Dis* 1986; **8**: 1-11.
- 33 Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1999; **341**: 586-92.
- 34 Bakhtiari K, Meijers JC, de Jonge E *et al.* Prospective validation of the International Society of Thrombosis and Haemostasis scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2004; **32**: 2416-21.
- 35 Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Crit Care Clin* 2005; **21**: 449-67.
- 36 Chalmers E, Cooper P, Forman K *et al.* Purpura fulminans: recognition, diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2011; **96**: 1066-71.
- 37 Pedraz J, Delgado-Jimenez Y, Gonzalez-De Arriba A *et al.* Peripheral symmetrical gangrene. *Clinical and experimental dermatology* 2009; **34**: 552-4.

- 38 Knight TT, Jr., Gordon SV, Canady J *et al.* Symmetrical peripheral gangrene: a new presentation of an old disease. *Am Surg* 2000; **66**: 196-9.
- 39 Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *J Crit Care* 2001; **16**: 167-77.
- 40 Taylor FB, Jr., Toh CH, Hoots WK *et al.* Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost* 2001; **86**: 1327-30.
- 41 D W. The vasculopathic reaction pattern. In: *Skin Pathology* (D W, ed), second edn. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2002; 224-5.
- 42 Greene SL, Su WP, Muller SA. Ecthyma gangrenosum: report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1984; **11**: 781-7.
- 43 Somer T, Finegold SM. Vasculitides associated with infections, immunization, and antimicrobial drugs. *Clin Infect Dis* 1995; **20**: 1010-36.
- 44 Sevinsky LD, Vicens C, Ballesteros DO *et al.* Ecthyma gangrenosum: a cutaneous manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**: 104-6.
- 45 Chi CC, Wang SH. Disseminated cutaneous *Fusarium moniliforme* infections in a leukemic child. *Int J Dermatol* 2007; **46**: 487-9.
- 46 Del Pozo J, Garcia-Silva J, Almagro M *et al.* Ecthyma gangrenosum-like eruption associated with *Morganella morganii* infection. *Br J Dermatol* 1998; **139**: 520-1.
- 47 Reich HL, Williams Fadeyi D, Naik NS *et al.* Nonpseudomonal ecthyma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2004; **50**: S114-7.
- 48 Pedraz J, Delgado-Jimenez Y, Perez-Gala S *et al.* Cutaneous expression of systemic candidiasis. *Clin Exp Dermatol* 2009; **34**: 106-10.
- 49 Bernabeu-Wittel M, Segura-Porta F. [Rickettsioses]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005; **23**: 163-72.
- 50 Hill WR, Kinney TD. The cutaneous lesions in acute meningococemia; a clinical and pathologic study. *J Am Med Assoc* 1947; **134**: 513-8.
- 51 W Grayson EC, PH McKee. Infectious diseases of the skin. In: *Pathology of the skin with Clinical Correlations* (PH McKee EC, SR Granter, ed), Third edn., Vol. 1: Elsevier Mosby. 2005; 838-991.
- 52 Callen J. Vasculitis. In: *Dermatological signs of internal disease* (Callen JP, Bologna JL, Piette WW, Zane JJ, ed), Tercera edn. London: Saunders. 2003; 25-31.
- 53 Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Bacterial infection presenting as cutaneous vasculitis in adults. *Clin Exp Rheumatol* 1999; **17**: 471-3.
- 54 Conti T, Barnet B. The diagnostic challenge of infective endocarditis: cutaneous vasculitis leading to the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Board Fam Pract* 2001; **14**: 451-6.
- 55 Jennens ID, O'Reilly M, Yung AP. Chronic meningococcal disease. *Med J Aust* 1990; **153**: 556-9.
- 56 Lloret P, Redondo P, Molano E. *Klebsiella pneumoniae* and leukocytoclastic vasculitis. *Lancet* 2002; **360**: 1062.

- 57 Nagore E, Sanchez-Motilla JM, Navarro V *et al.* Leukocytoclastic vasculitis as a cutaneous manifestation of systemic infection caused by *Brucella melitensis*. *Cutis* 1999; **63**: 25-7.
- 58 Ostlere LS, Harris D, Johnson M *et al.* Gastrointestinal and cutaneous vasculitis associated with gonococcal infection in an HIV-seropositive patient. *J Am Acad Dermatol* 1993; **29**: 276-8.
- 59 Carlson JA, Chen KR. Cutaneous pseudovasculitis. *Am J Dermatopathol* 2007; **29**: 44-55.
- 60 Izumi AK, Samlaska CP, Hew DW *et al.* Septic embolization arising from infected pseudoaneurysms following percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of 2 cases and review of the literature. *Cutis* 2000; **66**: 447-52.
- 61 Frazee BW, Flaherty JP. Septic endarteritis of the femoral artery following angioplasty. *Rev Infect Dis* 1991; **13**: 620-3.
- 62 Evans BH, Goldstein EJ. Increased risk of infection after repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Infect Control* 1987; **15**: 125-6.
- 63 Brummitt CF, Kravitz GR, Granrud GA *et al.* Femoral endarteritis due to *Staphylococcus aureus* complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Med* 1989; **86**: 822-4.
- 64 Sanz-Canalejas L, Floristan-Muruzabal U, Feito-Rodriguez M *et al.* [Septic emboli to the skin following angioplasty]. *Actas Dermosifiliogr* 2011; **102**: 142-5.
- 65 Goette DK. Unilateral palpable purpura. A manifestation of septic emboli from an infected aortofemoral bypass graft eroding the jejunum. *Arch Dermatol* 1981; **117**: 430-1.
- 66 Culver DA, Chua J, Rehm SJ *et al.* Arterial infection and staphylococcus aureus bacteremia after transfemoral cannulation for percutaneous carotid angioplasty and stenting. *J Vasc Surg* 2002; **35**: 576-9.
- 67 Krupski WC, Pogany A, Effeney DJ. Septic endarteritis after percutaneous transluminal angioplasty. *Surgery* 1985; **98**: 359-62.
- 68 Fanning WL, Aronson M. Osler node, Janeway lesions, and splinter hemorrhages. *Arch Dermatol* 1977; **113**: 648-9.
- 69 Cohen A, Reyes R, Kirk M *et al.* Osler's nodes, pseudoaneurysm formation, and sepsis complicating percutaneous radial artery cannulation. *Crit Care Med* 1984; **12**: 1078-9.
- 70 Cardullo AC, Silvers DN, Grossman ME. Janeway lesions and Osler's nodes: a review of histopathologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1990; **22**: 1088-90.
- 71 Espinosa Parra FJ, Ramos Rincon J, Herrero Huerta F, Pretel Serrano L, Lorenzo AA. Utilidad diagnóstica de los nódulos de Osler en la endocarditis infecciosa en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). *An Med Interna* 2002; **19**: 299-301.
- 72 Carton JA, Asensi V, Maradona JA *et al.* [Infectious endocarditis of the native valve: its epidemiological profile and an analysis of its mortality between the years 1984 and 1993]. *Med Clin (Barc)* 1995; **104**: 493-9.

- 73 Farrior JB, Silverman ME. A consideration of the differences between a Janeway's lesion and an Osler's node in infectious endocarditis. *Chest* 1976; **70**: 239-43.
- 74 Gunson TH, Oliver GF. Osler's nodes and Janeway lesions. *The Australasian journal of dermatology* 2007; **48**: 251-5.
- 75 Loewe R, Gattringer KB, Petzelbauer P. Janeway lesions with inconspicuous histological features. *Journal of cutaneous pathology* 2009; **36**: 1095-8.
- 76 Yee J, McAllister CK. The utility of Osler's nodes in the diagnosis of infective endocarditis. *Chest* 1987; **92**: 751-2.
- 77 McCready RA, Siderys H, Pittman JN *et al*. Septic complications after cardiac catheterization and percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Vasc Surg* 1991; **14**: 170-4.
- 78 Espinosa Parra F, Ramos Rincos J, Herrero Huerta F *et al*. Utilidad diagnóstica de los nódulos de Osler en la endocarditis infecciosa en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP). *An Med Interna* 2002; **19**: 229-301.
- 79 Parikh SK, Lieberman A, Colbert DA *et al*. The identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in Osler's nodes and Janeway lesions of acute bacterial endocarditis. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 767-8.
- 80 Vinson RP, Chung A, Elston DM *et al*. Septic microemboli in a Janeway lesion of bacterial endocarditis. *J Am Acad Dermatol* 1996; **35**: 984-5.
- 81 Kerr A, Jr., Tan JS. Biopsies of the Janeway lesion of infective endocarditis. *J Cutan Pathol* 1979; **6**: 124-9.
- 82 Magro CM, Crowson AN. The cutaneous neutrophilic vascular injury syndromes: a review. *Semin Diagn Pathol* 2001; **18**: 47-58.
- 83 Salzman MB, Rubin LG. Meningococemia. *Infect Dis Clin North Am* 1996; **10**: 709-25.
- 84 Ragunathan L, Ramsay M, Borrow R *et al*. Clinical features, laboratory findings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: report of a 1997 survey. Meningococcal meningitis: 1997 survey report. *J Infect* 2000; **40**: 74-9.
- 85 Ackerman AB. Hemorrhagic bullae in gonococemia. *N Engl J Med* 1970; **282**: 793-4.
- 86 Ackerman AB, Miller RC, Shapiro L. Gonococemia and Its Cutaneous Manifestations. *Arch Dermatol* 1965; **91**: 227-32.
- 87 Levi M, Toh CH, Thachil J *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *British journal of haematology* 2009; **145**: 24-33.
- 88 Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. *Am J Med Sci* 2006; **332**: 339-45.
- 89 Childers BJ, Cobanov B. Acute infectious purpura fulminans: a 15-year retrospective review of 28 consecutive cases. *Am Surg* 2003; **69**: 86-90.
- 90 Robboy SJ, Mihm MC, Colman RW *et al*. The skin in disseminated intravascular coagulation. Prospective analysis of thirty-six cases. *Br J Dermatol* 1973; **88**: 221-9.

- 91 Ward KM, Celebi JT, Gmyrek R *et al.* Acute infectious purpura fulminans associated with asplenism or hyposplenism. *J Am Acad Dermatol* 2002; **47**: 493-6.
- 92 Jones GR, Lowes JA. The systemic inflammatory response syndrome as a predictor of bacteraemia and outcome from sepsis. *Qjm* 1996; **89**: 515-22.
- 93 Payeras A, Garcia-Gasalla M, Garau M *et al.* [Bacteremia in very elderly patients: risk factors, clinical characteristics and mortality]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2007; **25**: 612-8.
- 94 Harwood CA, Stevens JC, Orton D *et al.* Chronic meningococcaemia: a forgotten meningococcal disease. *Br J Dermatol* 2005; **153**: 669-71.
- 95 Garcia-Patos V, Barnadas MA, Domingo P *et al.* [Cutaneous vasculitis during bacteremia caused by Meningococcus serogroup B]. *Rev Clin Esp* 1992; **190**: 311-3.
- 96 Ghosn SH, Kibbi AG. Cutaneous gonococcal infections. *Clin Dermatol* 2004; **22**: 476-80.
- 97 Jain S, Win HN, Chalam V *et al.* Disseminated gonococcal infection presenting as vasculitis: a case report. *J Clin Pathol* 2007; **60**: 90-1.
- 98 Mehrany K, Kist JM, O'Connor WJ *et al.* Disseminated gonococemia. *Int J Dermatol* 2003; **42**: 208-9.
- 99 Nagore E, Sanchez-Motilla JM, Navarro V *et al.* Leukocytoclastic vasculitis as a cutaneous manifestation of systemic infection caused by *Brucella melitensis*. *Cutis* 1999; **63**: 25-7.
- 100 Smith I, Bjornevik AT, Augland IM *et al.* Variations in case fatality and fatality risk factors of meningococcal disease in Western Norway, 1985-2002. *Epidemiol Infect* 2006; **134**: 103-10.
- 101 Andersen J, Backer V, Voldsgaard P *et al.* Acute meningococcal meningitis: analysis of features of the disease according to the age of 255 patients. Copenhagen Meningitis Study Group. *J Infect* 1997; **34**: 227-35.
- 102 Arend SM, Lavrijsen AP, Kuijken I *et al.* Prospective controlled study of the diagnostic value of skin biopsy in patients with presumed meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; **25**: 643-9.
- 103 van Deuren M, van Dijke BJ, Koopman RJ *et al.* Rapid diagnosis of acute meningococcal infections by needle aspiration or biopsy of skin lesions. *BMJ* 1993; **306**: 1229-32.
- 104 de Souza AL, Sztajn bok J, Salgado MM *et al.* Severe myalgia of the lower extremities as the first clinical feature of meningococcal purpura fulminans. *Am J Trop Med Hyg* 2007; **77**: 723-6.
- 105 Alpert JS, Krous HF, Dalen JE *et al.* Pathogenesis of Osler's nodes. *Ann Intern Med* 1976; **85**: 471-3.
- 106 Puklin JE, Balis GA, Bentley DW. Culture of an Osler's node. A diagnostic tool. *Arch Intern Med* 1971; **127**: 296-7.
- 107 Staquet P, Lemee L, Verdier E *et al.* Detection of *Neisseria meningitidis* DNA from skin lesion biopsy using real-time PCR: usefulness in the aetiological diagnosis of purpura fulminans. *Intensive Care Med* 2007; **33**: 1168-72.
- 108 Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM *et al.* Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; **39**: 309-17.

- 109 Mitt P, Adamson V, Loivukene K *et al.* Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. *The Journal of hospital infection* 2009; **71**: 365-70.
- 110 Cobos Marínez F MMP. Nosocomial bacteremia:epidemiology and current antimicrobial drugs resistances. *Rev Clin Esp* 2005; **205**: 108-12.
- 111 Nadel S, Kroll JS. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. *FEMS Microbiol Rev* 2007; **31**: 71-83.
- 112 Lodder MC, Schildkamp RL, Bijlmer HA *et al.* Prognostic indicators of the outcome of meningococcal disease: a study of 562 patients. *J Med Microbiol* 1996; **45**: 16-20.
- 113 Riordan FA, Marzouk O, Thomson AP *et al.* Prospective validation of the Glasgow Meningococcal Septicaemia Prognostic Score. Comparison with other scoring methods. *Eur J Pediatr* 2002; **161**: 531-7.
- 114 Levesque H, Marie I. [Infection and vascular purpura]. *J Mal Vasc* 1999; **24**: 177-82.
- 115 Ghosh SK, Bandyopadhyay D. Symmetrical peripheral gangrene. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2011; **77**: 244-8.
- 116 Davis MD, Dy KM, Nelson S. Presentation and outcome of purpura fulminans associated with peripheral gangrene in 12 patients at Mayo Clinic. *J Am Acad Dermatol* 2007; **57**: 944-56.
- 117 Johansen K, Hansen ST, Jr. Symmetrical peripheral gangrene (purpura fulminans) complicating pneumococcal sepsis. *Am J Surg* 1993; **165**: 642-5.
- 118 Morris-Stiff GJ, Haray PN, Foster ME. Symmetrical peripheral gangrene following perineal wound infection. *J Infect* 1998; **36**: 350-1.
- 119 Molos MA, Hall JC. Symmetrical peripheral gangrene and disseminated intravascular coagulation. *Arch Dermatol* 1985; **121**: 1057-61.
- 120 Davis MP, Byrd J, Lior T *et al.* Symmetrical peripheral gangrene due to disseminated intravascular coagulation. *Arch Dermatol* 2001; **137**: 139-40.
- 121 Boisseau AM, Sarlangue J, Perel Y *et al.* Perineal ecthyma gangrenosum in infancy and early childhood: septicemic and nonsepticemic forms. *J Am Acad Dermatol* 1992; **27**: 415-8.
- 122 Gucluer H, Ergun T, Demircay Z. Ecthyma gangrenosum. *International journal of dermatology* 1999; **38**: 299-302.
- 123 Collini FJ, Spees EK, Munster A *et al.* Ecthyma gangrenosum in a kidney transplant recipient with *Pseudomonas* septicemia. *Am J Med* 1986; **80**: 729-34.
- 124 Murphy O, Marsh PJ, Gray J *et al.* Ecthyma gangrenosum occurring at sites of iatrogenic trauma in pediatric oncology patients. *Med Pediatr Oncol* 1996; **27**: 62-3.
- 125 Song WK, Kim YC, Park HJ *et al.* Ecthyma gangrenosum without bacteraemia in a leukaemic patient. *Clin Exp Dermatol* 2001; **26**: 395-7.
- 126 Goolamali SI, Fogo A, Killian L *et al.* Ecthyma gangrenosum: an important feature of pseudomonal sepsis in a previously well child. *Clin Exp Dermatol* 2009; **34**: e180-2.
- 127 Fairhurst DA, Pollock B. Ecthyma gangrenosum presenting in diclofenac induced neutropenia. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2006; **20**: 868-9.

- 128 el Baze P, Ortonne JP. Ecthyma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 1985; **13**: 299-300.
- 129 Tsuchiyama K, Okuyama R, Ogawa E *et al*. Ecthyma gangrenosum with *Citrobacter freundii* infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; **23**: 709-10.
- 130 Huminer D, Siegman-Igra Y, Morduchowicz G *et al*. Ecthyma gangrenosum without bacteremia. Report of six cases and review of the literature. *Arch Intern Med* 1987; **147**: 299-301.
- 131 Rodot S, Lacour JP, van Elslande L *et al*. Ecthyma gangrenosum caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Dermatol* 1995; **34**: 216-7.
- 132 Aygencel G, Dizbay M, Sahin G. *Burkholderia cepacia* as a Cause of Ecthyma Gangrenosum-like Lesion. *Infection* 2007.
- 133 Francis YF, Richman S, Hussain S *et al*. *Aeromonas hydrophila* infection: ecthyma gangrenosum with aplastic anemia. *N Y State J Med* 1982; **82**: 1461-4.
- 134 Fine JD, Miller JA, Harrist TJ *et al*. Cutaneous lesions in disseminated candidiasis mimicking ecthyma gangrenosum. *Am J Med* 1981; **70**: 1133-5.
- 135 Leslie KS, McCann BG, Levell NJ. Candidal ecthyma gangrenosum in a patient with malnutrition. *Br J Dermatol* 2005; **153**: 847-8.
- 136 Gomes J, Vilarinho C, Ventura F *et al*. Ecthyma gangrenosum secondary to severe invasive infection caused by *Escherichia coli*. *Int J Dermatol* 2012; **51**: 356-7.
- 137 Lever A, Mackenzie I. Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis. *BMJ* 2007; **335**: 879-83.
- 138 Danai PA, Moss M, Mannino DM *et al*. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; **129**: 1432-40.
- 139 Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L *et al*. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; **15**: 967-78; quiz 79.
- 140 Levy I, Stein J, Ashkenazi S *et al*. Ecthyma gangrenosum caused by disseminated *Exserohilum* in a child with leukemia: a case report and review of the literature. *Pediatr Dermatol* 2003; **20**: 495-7.
- 141 Ishikawa T, Sakurai Y, Tanaka M *et al*. Ecthyma gangrenosum-like lesions in a healthy child after infection treated with antibiotics. *Pediatr Dermatol* 2005; **22**: 453-6.
- 142 Kutzner H, Argenyi ZB, Requena L *et al*. A new application of BCG antibody for rapid screening of various tissue microorganisms. *J Am Acad Dermatol* 1998; **38**: 56-60.
- 143 Arrese JE, Pierard GE. Immunostaining of various micro-organisms by a polyclonal anti-*Mycobacterium bovis* antibody. *J Am Acad Dermatol* 1998; **39**: 810.
- 144 Guarner J, Greer PW, Whitney A *et al*. Pathogenesis and diagnosis of human meningococcal disease using immunohistochemical and PCR assays. *Am J Clin Pathol* 2004; **122**: 754-64.
- 145 Guarner J, Sumner J, Paddock CD *et al*. Diagnosis of invasive group a streptococcal infections by using immunohistochemical and molecular assays. *Am J Clin Pathol* 2006; **126**: 148-55.

- 146 Martin-Ezquerro G, Fernandez-Casado A, Barco D *et al.* Treponema pallidum distribution patterns in mucocutaneous lesions of primary and secondary syphilis: an immunohistochemical and ultrastructural study. *Hum Pathol* 2009; **40**: 624-30.
- 147 Muller H, Eisendle K, Brauninger W *et al.* Comparative analysis of immunohistochemistry, polymerase chain reaction and focus-floating microscopy for the detection of Treponema pallidum in mucocutaneous lesions of primary, secondary and tertiary syphilis. *Br J Dermatol* 2011; **165**: 50-60.
- 148 Barbagallo J, Tager P, Ingleton R *et al.* Cutaneous tuberculosis: diagnosis and treatment. *Am J Clin Dermatol* 2002; **3**: 319-28.
- 149 Parmentier L, Garzoni C, Antille C *et al.* Value of a novel Neisseria meningitidis--specific polymerase chain reaction assay in skin biopsy specimens as a diagnostic tool in chronic meningococemia. *Arch Dermatol* 2008; **144**: 770-3.
- 150 Guarner J, Bartlett J, Reagan S *et al.* Immunohistochemical evidence of Clostridium sp, Staphylococcus aureus, and group A Streptococcus in severe soft tissue infections related to injection drug use. *Hum Pathol* 2006; **37**: 1482-8.
- 151 Stella-Silva N, Oliveira SA, Feldman-Marzochi KB. [Meningococcal disease: clinicopathological correlation]. *Enfermedades infecciosas y microbiologia clinica* 2003; **21**: 557-62.
- 152 Sene D, Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev* 2008; **7**: 272-7.
- 153 Martin E, Winn R, Nugent K. Catastrophic antiphospholipid syndrome in a community-acquired methicillin-resistant Staphylococcus aureus infection: a review of pathogenesis with a case for molecular mimicry. *Autoimmun Rev* 2011; **10**: 181-8.
- 154 Garcia-Carrasco M, Galarza-Maldonado C, Mendoza-Pinto C *et al.* Infections and the antiphospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009; **36**: 104-8.
- 155 Rodriguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol* 2006; **18**: 39-47.
- 156 Pagnoux C, Cohen P, Guillevin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol* 2006; **24**: S71-81.
- 157 Zax RH, Hodge SJ, Callen JP. Cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Serial histopathologic evaluation demonstrates the dynamic nature of the infiltrate. *Arch Dermatol* 1990; **126**: 69-72.
- 158 Wildi K, Tschudin-Sutter S, Dell-Kuster S *et al.* Factors associated with positive blood cultures in outpatients with suspected bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2011; **30**: 1615-9.

8. ACRÓNIMOS

| | |
|------|--------------------------------------|
| CID | Coagulación intravascular diseminada |
| SRIS | Síndrome de respuesta inflamatoria |
| PNID | Paciente no inmunodeprimido |
| PID | Paciente inmunodeprimido |
| GSP | Gangrena simétrica periférica |
| PCR | Reacción en cadena de la polimerasa |
| SAP | Síndrome antifosfolípido |

9. ARTÍCULOS A LOS QUE HA DADO LUGAR ESTE TRABAJO

International Journal of
Dermatology

Report

Acute bacterial septic vasculopathy

Yolanda Delgado-Jiménez¹, PhD, Javier Fraga², MD, PhD, Celia Requena³, MD, PhD, Luis Requena⁴, MD, PhD, Maximiliano Aragües¹, PhD, Jesus Fernandez Herrera¹, MD, PhD, and Amaro Garcia Diez¹, MD, PhD

Departments of ¹Dermatology and ²Pathology, Hospital Universitario de la Princesa (Princess University Hospital), Madrid, Spain, ³Department of Dermatology, Instituto Valenciano de Oncología (Valencian Institute of Oncology), Valencia, Spain, and ⁴Department of Dermatology, Fundación Jiménez Díaz (Jiménez Díaz Foundation), Madrid, Spain

Correspondence

Yolanda Delgado-Jiménez, PhD
Department of Dermatology
Hospital de la Princesa
Diego de León 62, 28006 Madrid
Spain
E-mail: ydelgado@aadv.es

Funding: None.

Conflicts of interest: None.

doi: 10.1111/j.1365-4632.2012.05468.x

Abstract

Objectives The frequency and clinicopathologic characteristics of cutaneous lesions in sepsis are not well known. This study aimed to analyze cutaneous lesions in bacterial septic vasculopathy.

Methods The study population comprised 32 patients with bacterial sepsis, cutaneous lesions and skin biopsy-proven septic vasculopathy. The clinical and histologic characteristics of the lesions were analyzed. Findings in non-immunosuppressed patients (NISPs) and immunosuppressed patients (ISPs) were compared.

Results Nine of 32 patients were immunosuppressed. The foci of sepsis were variable; in 17 patients, the focus was not identified. Although *Neisseria meningitidis* was the most common causal agent, several microorganisms were identified. Cutaneous manifestations were an early event in 90.6% of patients. The most common skin signs were purpuric lesions and petechiae. Overall mortality was 28.1%; 65.5% of patients survived without sequelae. Skin biopsies showed thrombi in 100% of cases. Other common findings were inflammatory infiltrate, blood extravasation and epidermal involvement. Bacteria within the vascular wall were seen in 21.9% of cases and fibrinoid necrosis in 25.0%. A comparison of ISPs with NISPs disclosed that meningococcemia was more common in the latter group and the presence of pustules was more common in the former. Histopathology testing revealed that fibrinoid necrosis and bacterial invasion of the vessel wall were more common in ISPs than in NISPs.

Conclusions Several microorganisms can cause septic vasculopathy. Clinical presentation is variable and does not depend on the microorganism or the pathogenic mechanism. Histopathologically, septic vasculopathy is a thrombo-occlusive vasculopathy with variable morphology. Cutaneous lesions are an early event and allow for rapid diagnosis.

Introduction

Sepsis, the condition in which systemic inflammatory response syndrome is associated with an infectious process,^{1,2} remains an important health problem, with significant morbidity and mortality. It is the 11th most frequent cause of death in the USA and overall mortality rates range from 20% to 80%.³⁻⁴ Although knowledge of the frequency of cutaneous manifestations in the setting of sepsis is lacking, data have been reported for some entities. Robboy *et al.*⁵ found that 33 of 45 patients (73.3%) with disseminated intravascular coagulation presented cutaneous lesions. In addition, up to 80% of patients with meningococcemia develop these lesions.⁶

Cutaneous lesions in sepsis can be induced by four main pathogenic mechanisms: (i) disseminated intravascular coagulation (DIC); (ii) direct vessel wall invasion by

the microorganism; (iii) immune-mediated vasculitis, and (iv) septic embolism.⁷⁻⁹ More than one mechanism may be involved in a single patient.¹⁰

A precise definition of septic vasculopathy cannot be found. Some authors have referred to it as a type of vasculitis with distinctive histopathologic characteristics, requiring the presence of vascular thrombi and the absence of fibrinoid necrosis.¹¹ A more recent definition is "a variant of small-vessel neutrophilic vasculitis associated with septicemia due to diverse organisms."¹² Carlson and Chen¹³ consider that infection can injure the vessel wall by different mechanisms and lead to septic vasculitis. These authors also comment on the wide spectrum of histopathologic findings, ranging from thrombotic vasculopathy to authentic neutrophilic vasculitis. Although the clinical features of septic vasculopathy have been described in specific settings, such as meningococcemia

and gonococcemia,^{14–17} they have not been reviewed in a series of patients with septic vasculopathy. In fact, we do not know if this entity has distinctive characteristics. Some authors postulate that histopathologic features allow us to distinguish septic vasculopathy from vasculitis of other etiologies.¹¹ In this study, we retrospectively (1987–2001) and prospectively (2002–2007) analyzed clinical and histologic data for all patients diagnosed with septic vasculopathy at three university hospitals between 1987 and 2007. Findings in immunosuppressed and non-immunosuppressed patients were compared.

Materials and methods

We performed a retrospective (1987–2001) and prospective (2002–2007) study of cases of septic vasculopathy diagnosed at the Departments of Dermatology of Hospital de la Princesa (Madrid, Spain), Fundación Jiménez Díaz (Madrid, Spain) and Instituto Valenciano de Oncología (Valencia, Spain) during the period 1987–2007.

“Septic vasculopathy” was defined as vascular changes (infiltration of the vessel wall with neutrophils, edema, leukocytoclasia, fibrinoid necrosis and thrombi) occurring in patients with sepsis. We consider that “septic vasculopathy” is probably a more appropriate term than “septic vasculitis” because not all the skin biopsies fulfilled the histopathologic criteria for vasculitis defined by the presence of transmural infiltration and disruption of the vessel architecture by neutrophils with endothelial cell necrosis or edema.

Inclusion criteria required the presence of: (i) bacterial sepsis (systemic inflammatory response syndrome presenting two or more of the following symptoms: body temperature $>38^{\circ}\text{C}$ or $<36^{\circ}\text{C}$, heart rate of >90 beats/min, respiratory rate of >20 breaths/min or arterial carbon dioxide tension [PaCO_2] of <32 mmHg, leukocytes $>12\,000/\text{l}$ or $<4000/\text{l}$, or $>10\%$ left shift² and positive blood cultures); (ii) generalized or localized skin lesions consistent with vasculitis (palpable purpuric lesions, petechiae, pustules, hemorrhagic vesicles or bullae, necrotic lesions, splinter hemorrhages, livedo reticularis, subcutaneous nodules), and (iii) biopsy-proven vascular changes associated with sepsis (defined as the presence of thrombi and/or fibrinoid necrosis). Other disorders of cutaneous microvascular occlusion were ruled out with the appropriate immunologic and thrombophilic workup when necessary (thrombotic thrombocytopenic purpura, antiphospholipid antibody syndrome, cryoglobulins, cold agglutinin-related cutaneous occlusion).

We reviewed the databases of the dermatology and pathology departments and the flowcharts of all patients with sepsis, cutaneous findings and a skin biopsy result. All patients for whom this information was available were included in the study. All skin biopsy specimens were re-evaluated by the authors.

The data analyzed included microorganism, septic foci (defined as bacteremia if not recognizable), latency between onset of sepsis and skin lesions (simultaneous/within the first 24 h, within the first 7 d, after 7 d), and distribution (localized or generalized). We classified cutaneous lesions by type as purpuric papules or plaques, petechiae, vesicles or bullae, pustules, nodules and distal ischemia. In order to evaluate whether the spectrum of clinical lesions differed between patients with localized disease and patients with generalized cutaneous disease, we compared the types of lesions in both groups.

Outcome was classified as death, survival with sequelae and survival without sequelae. The histologic data collected referred to the presence of thrombi, inflammatory infiltrate, blood extravasation, epidermal involvement (necrosis, vesicles or bullae), bacterial invasion of the vessel wall and fibrinoid necrosis. All skin samples were stained with hematoxylin and eosin; Gram's stain was used when microorganisms were not identified using hematoxylin and eosin stain.

In order to evaluate whether the microorganisms that cause septic vasculopathy changed over time, we studied patient data for two different decades: 1987–1996 and 1997–2007. We compared three groups of microorganisms for both periods, comprising Gram-negative, Gram-positive and a mixed group of both Gram-positive and Gram-negative microorganisms.

Patients were classified according to the four pathogenic mechanisms, as follows. (i) Disseminated intravascular coagulation was considered to apply in cases of impaired clotting time and/or platelet count of $<100\,000/\text{mm}^3$ and/or increased fibrin degradation products or D-dimer.¹⁸ (ii) Direct vessel wall invasion by the microorganism was considered to apply if the cutaneous biopsy showed bacteria within the vessel walls. (iii) Immune-mediated vasculitis was considered to apply in cases demonstrating the disruption of small vessels by inflammatory cells and deposition of fibrin within the lumen and/or vessel wall, coupled with nuclear debris.¹⁹ (iv) Septic embolism was considered to apply if a distant embolic source (e.g. endocarditis or endovascular device infection) and/or bacteria-laden thrombi were identified in the skin biopsy. Patients were considered non-classifiable if none of the previous criteria were fulfilled.

We defined two groups according to immune status: immunosuppressed patients (ISPs) and non-immunosuppressed patients (NISPs). The criteria for immunosuppression were as follows: treatment with corticosteroids (minimum dosage of prednisone equivalent ≥ 30 mg/d for >1 month) or other immunosuppressive drugs; human immunodeficiency virus (HIV) infection with a CD4 cell count of <400 cells/ mm^3 and the presence of internal or hematologic malignancy. Microbiologic, clinical and histologic findings in the two groups were compared. Statistical analyses were performed using the chi-squared test or Fisher's exact test.

Results

Epidemiologic data

We recorded 32 cases of septic vasculitis (16 males, 16 females) between 1987 and 2007 at the three study centers. The mean age of the patients was 49 years (range: 15–80 years). Nine patients (28.1%) were immunosuppressed. The causes of immunosuppression were as follows: hematologic malignancy ($n = 4$: acute myeloid leukemia, non-Hodgkin's lymphoma, acute lymphocytic leukemia, hypereosinophilic syndrome); solid organ malignancy ($n = 3$: gastric, colonic and breast adenocarci-

nomas); acquired immune deficiency syndrome (AIDS) ($n = 1$), and poorly controlled insulin-dependent diabetes ($n = 1$).

Clinical data

Figures 1 and 2 show the foci of sepsis and the microorganisms responsible. Foci of sepsis were identified in 15 patients, as follows: meningitis ($n = 4$); peritonitis ($n = 4$); cellulitis ($n = 3$); endocarditis ($n = 2$); sinusitis ($n = 1$), and pneumonia ($n = 1$). The remaining 17 patients were classified as showing "bacteremia without focus". The most common microorganisms identified in blood culture were *Neisseria meningitidis* (found in 13 patients). Sepsis was polymicrobial in four patients (*Escherichia coli* + *Staphylococcus aureus*, $n = 1$; *E. coli* + Group B *Streptococcus*, $n = 1$; *E. coli* + *Enterococcus faecalis*, $n = 1$; *E. coli* + *Klebsiella pneumoniae*, $n = 1$). *Staphylococcus aureus* was responsible in three cases, *Pseudomonas aeruginosa* in two cases, *Staphylococcus epidermidis* in two cases, and *En. faecalis*, *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus viridans*, Group B *Streptococcus*, *Aeromonas hydrophila*, *E. coli*, *Klebsiella oxytoca* and *Streptococcus pneumoniae* in one case each. Comparison by decade and microorganism responsible revealed that during 1987–1996 a total of 14 cases were identified, of which five (35.7%) were caused by Gram-positive microorganisms, seven (50.0%) by Gram-negative microorganisms, and two (14.3%) by both Gram-positive and Gram-negative microorganisms. During 1997–2007, a total of 18 cases were diagnosed, of which five (27.8%)

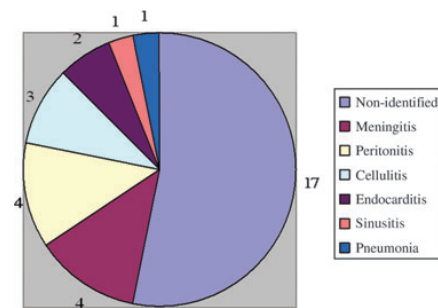


Figure 1 Septic foci in the study patients ($n = 32$)

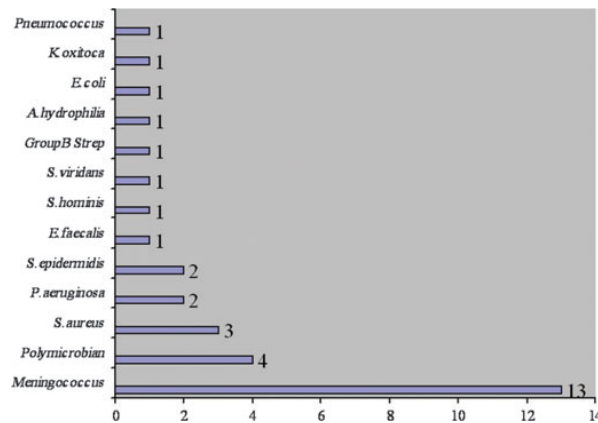


Figure 2 Causal microorganisms

Table 1 Types and frequencies of cutaneous lesion in 32 patients

| Type of lesion | Patients, n (%) |
|---------------------------|-----------------|
| Purpuric papules, plaques | 24 (75.0) |
| Petechiae | 13 (40.6) |
| Vesicles, bullae | 11 (34.4) |
| Pustules | 6 (18.8) |
| Distal ischemia | 5 (15.6) |
| Nodules | 1 (3.1) |

were caused by Gram-positive microorganisms, 11 (61.1%) by Gram-negative microorganisms, and two (11.1%) by both Gram-positive and Gram-negative microorganisms. These differences were not significant. Fourteen patients (43.8%) showed laboratory test findings consistent with DIC.

All patients developed cutaneous lesions: 18 (56.3%) patients did so simultaneously or within the first 24 h of onset of sepsis; 11 (34.4%) within the first 7 d, and only three (9.4%) at >7 d after the onset of sepsis.

The types and frequencies of lesions are presented in Table 1. The initial lesions were usually small, sparse, purpuric plaques (Fig. 3) or petechiae (Fig. 4), which rapidly increased in size and number to involve most of the body surface. Vesicles or bullae (Fig. 5) and pustules were also common. Distal ischemia was observed in five patients (Figs 5 and 6), four of whom had analytic evidence of DIC. Ten patients (31.2%) presented only one type of cutaneous lesion, represented by petechiae (four patients, 12.5%), purpuric plaques (four patients, 12.5%) and vesicles or bullae (two patients, 6.3%). The other 22 patients (68.7%) presented more than one type of lesion.

Cutaneous lesions were disseminated in 20 patients (62.5%) (Fig. 3) and localized in 12 patients (37.5%)

**Figure 3** Widespread purpuric plaques in a patient with meningococemia**Figure 4** Petechiae involving the trunk in a woman with meningococemia**Figure 5** Patient with symmetrical peripheral gangrene, with multiple bullae on the forearms

(Fig. 7). Petechiae were more common in patients with generalized disease (12 patients, 60.0%) than in those with localized disease (one patient, 8.3%) ($P = 0.08$). No further differences in the type of lesion were observed.

Two patients developed erythematous macules that rapidly evolved to bullae and finally gangrenous ulcers with dark eschar, consistent with the diagnosis of ecthyma gangrenosum (Fig. 8). Both cases had *Pseudomonas* septicemia.

Overall, 21 patients (65.6%) survived without sequelae, nine patients (28.1%) died and two patients (6.3%)

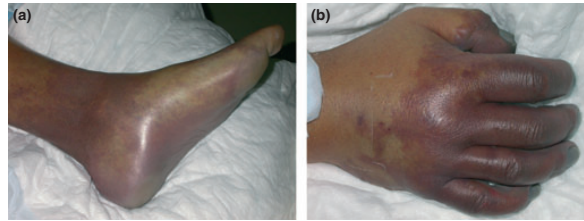


Figure 6 Typical lesions in symmetrical peripheral gangrene, appearing as sharply defined ischemic plaques involving distal parts of the body



Figure 7 Some patients displayed localized lesions



Figure 8 Hemorrhagic bullae and ulcer with adherent eschar, consistent with the diagnosis of ecthyma gangrenosum

survived with sequelae requiring the amputation of more than one toe.

Histopathologic findings

Histopathologic findings are presented in Table 2. It is remarkable that all the samples showed intravascular

Table 2 Histopathologic findings in cutaneous lesions in 32 patients

| Histologic finding | Samples, n (%) |
|------------------------------------|----------------|
| Thrombi | 32 (100) |
| Inflammatory infiltrate | 26 (81.3) |
| Blood extravasation | 22 (68.8) |
| Epidermal involvement ^a | 18 (56.3) |
| Fibrinoid necrosis | 8 (25.0) |
| Bacterial invasion | 7 (21.9) |

^aNecrosis, vesicles or bullae.

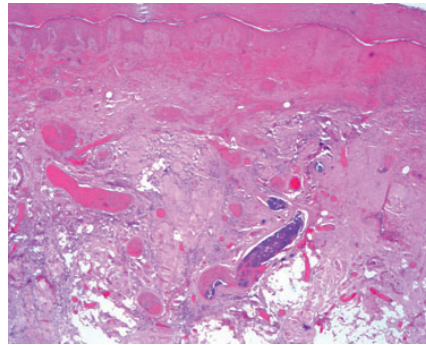


Figure 9 Necrosis of the vessel walls and numerous thrombi involving the small blood vessels of the superficial and deep dermis. (Hematoxylin and eosin stain; original magnification $\times 200$)

fibrin thrombi (Fig. 9), which involved superficial and/or deep skin vessels and were either numerous or scanty. In 23 patients (71.9%), superficial and deep vessels were involved. Two patients (6.3%) had thrombi in the deep plexus only and six (18.8%) in the superficial plexus

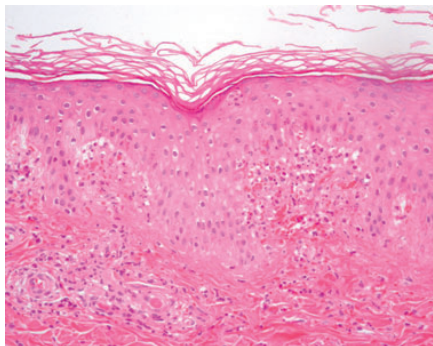


Figure 10 Interface changes, with nuclear dust and extravasated red cells within dermal papillae and thrombi in the small blood vessels of the superficial dermis. (Hematoxylin and eosin stain; original magnification $\times 100$)

only. It was not possible to determine the specific location in one sample because there were so few thrombi.

Inflammatory infiltrate was common (26 patients, 81.3%), but its extent, composition and location varied widely. Most of the samples showed a mild to medium inflammatory infiltrate composed of lymphocytes and/or neutrophils located around the vessels or disseminated through the dermis (Fig. 10). In six cases (18.8%) the infiltrate was absent and in four (12.5%) it was very dense. In 10 cases (31.3%) the infiltrate was perivascular

(mixed infiltrate in six cases, neutrophilic in four cases); in nine cases (28.1%) it was interstitial (mixed in seven cases, neutrophilic in two cases), and in seven cases (21.9%) it was perivascular and interstitial (mixed in one, neutrophilic in six). Two patients (6.3%) had dermal abscesses. In five patients (15.6%) neutrophils infiltrated the vessel wall and in six patients (18.8%) bacteria were observed within the dermis.

Extravasation of red blood cells into the dermis was common (22 samples, 68.8%), and, as with all other histologic findings, intensity and location were very variable, ranging from mild and superficial in some cases to dense and diffuse in others (Fig. 11). Epidermal involvement was seen in 18 patients (56.3%), presenting as epidermal necrosis, vesicles or bullae (Fig. 12). Bacteria invading the vascular wall (identified by hematoxylin and eosin and/or Gram's stain) were seen in seven patients (21.9%) (Fig. 13) and fibrinoid necrosis in eight patients (25.0%).

Classification of patients according to the four pathogenic mechanisms

We classified our patients according to the four pathogenic mechanisms (Table 3). In most cases ($n = 19$, 59.4%), only one pathogenic mechanism was implicated: eight patients fulfilled criteria consistent with DIC; three patients met the criteria for emboli; four patients fulfilled criteria for invasion, and four patients met the criteria for immune-mediated vasculitis. In six patients, two pathogenic mechanisms were involved: three patients had DIC and immune-mediated vasculitis; two patients had DIC and direct vessel wall invasion, and one patient demon-

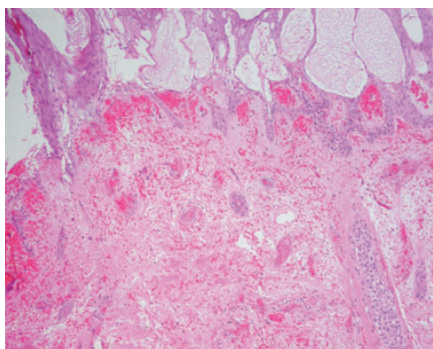


Figure 11 Epidermal vesiculation and intense extravasation of red cells in the superficial dermis. Several small blood vessels show necrosis of the walls and luminal thrombosis. (Hematoxylin and eosin stain; original magnification $\times 40$)

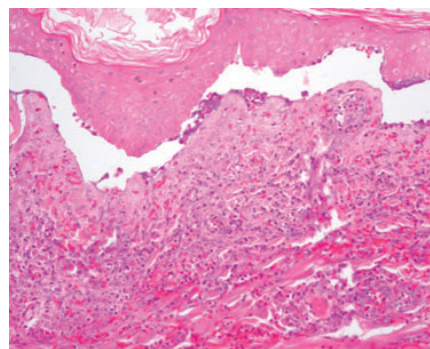


Figure 12 Subepidermal clefting with neutrophilic infiltrate along the superficial dermis and extravasation of erythrocytes. (Hematoxylin and eosin stain; original magnification $\times 100$)

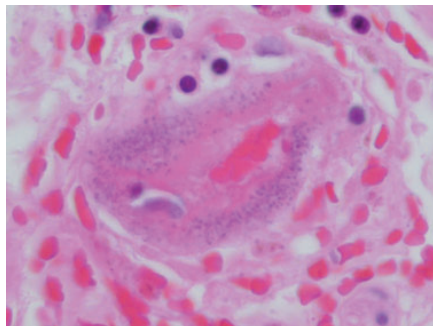


Figure 13 Basophilic granular material corresponds to numerous bacteria involving the vessel wall. (Hematoxylin and eosin stain; original magnification $\times 200$)

Table 3 Classification of patients ($n = 32$) according to the four pathogenic mechanisms

| Pathogenic mechanism(s) | Patients, n |
|---------------------------------------|---------------|
| DIC | 8 |
| Immune-mediated vasculitis | 4 |
| Invasion | 4 |
| Embolism | 3 |
| DIC + immune-mediated vasculitis | 3 |
| DIC + invasion | 2 |
| Invasion + immune-mediated vasculitis | 1 |
| Emboli + DIC + invasion | 1 |
| Non-classifiable | 6 |

DIC, disseminated intravascular coagulation.

strated immune-mediated vasculitis and direct invasion of the vessel. Finally, one patient met the criteria for three pathogenic mechanisms: DIC, embolism and direct vessel wall invasion by bacteria. It is remarkable that we were unable to include six of the patients within any of the pathogenic groups.

Differences between NISPs and ISPs

Meningococcus was more frequently the causal agent in NISPs (52.2%) than in ISPs (11.1%) ($P = 0.025$). No further differences between these groups in the organism involved in sepsis were observed.

The latency between the onset of sepsis and cutaneous lesions was similar in both groups. Lesions did not differ in terms of frequency of purpuric plaques-petechiae, vesicles-bullae, ischemia, livedo, or ulceration-necrosis. Pustules were more common in ISPs (44.4%) than in NISPs

(8.7%) ($P = 0.038$). No differences were observed in the number of lesions or their distribution (localized or generalized). Overall, 17 (73.9%) NISPs and six (66.7%) ISPs survived; this difference was not significant.

Histopathology findings did not reveal differences between NISPs and ISPs for the presence of thrombi, infiltrate, extravasation or epidermal involvement. Fibrinoid necrosis was more frequent in ISPs (55.6%) than in NISPs (8.7%) ($P = 0.010$). Bacteria within the vessel wall were more common in ISPs (44.4%) than in NISPs (8.7%) ($P = 0.038$).

Discussion

A review of the literature on septic vasculitis is problematic because no series considers this entity as a whole. We identified series on specific microorganisms, mainly meningococci^{6,17,20-24} or gonococci,²⁵ or specific pathogenic mechanisms such as DIC.^{5,26,27} Many microorganisms have been identified as the agents responsible for septic vasculitis, including *N. meningitidis*,^{17,20-23,28,29} *Neisseria gonorrhoeae*,^{14,15,25,30-32} *Haemophilus influenzae*,²⁶ *Acinetobacter*,²⁸ *Fusobacterium avium*,²⁸ *En. faecalis*,²⁸ *Pseudomonas*,³³ *Streptococcus*²⁷ and *Staphylococcus*.³⁴ In our series, septic vasculitis was caused by a myriad of microorganisms, the most common being *N. meningitidis* (40.6%). It should be noted that one of the participating hospitals treats adults only and does not have a pediatrics department. Furthermore, although the ages of our patients ranged between 15 and 80 years, the most common microorganism was *Meningococcus*. Another notable finding was that septic foci were very variable and were not identified in more than half of cases (53.2%).

In recent decades, a shift from Gram-negative to Gram-positive pathogens has been observed.³ Most studies demonstrate the dominance of Gram-positive microorganisms, the most common being *S. aureus* and coagulase-negative *Staphylococci*.³⁵⁻³⁷ We did not observe this trend in our series, probably because *N. meningitidis* (a Gram-negative microorganism) was the most frequent pathogen, but not one of the main causes of sepsis. We conclude that the pathogens that most frequently cause septic vasculopathy differ from those causing sepsis.

Most authors consider that cutaneous abnormalities are one of the first signs of this disease and that their recognition can result in prompt diagnosis and the institution of effective therapy.^{3,6,16,26,38} This observation was confirmed in our series because more than half of the patients developed cutaneous lesions simultaneously with the onset of sepsis and 90.6% of patients developed these lesions within the first 7 d.

Skin manifestations have been described separately depending on their pathogenic mechanism.^{8,9,39}

Disseminated intravascular coagulation manifests as symmetrical peripheral gangrene, acrocyanosis, ecchymosis, bleeding from wound and venipuncture sites, and purpura fulminans (symmetrical bleeding into the skin and subsequent necrosis, sharply demarcated from normal skin, occasionally with a narrow erythematous border). The lesions of purpura fulminans evolve to hemorrhagic bullae, which can, in turn, progress to frank skin necrosis and gangrene.³⁹ Emboli and direct invasion of blood vessels present as generalized maculopapular lesions, which evolve rapidly, or as widespread purpuric lesions. Septic embolization can cause Osler's node, Janeway lesions,⁴⁰⁻⁴³ petechiae and splinter hemorrhages.⁴⁴ We found that the most frequent cutaneous signs were purpuric non-blanching lesions and petechiae. Other common findings were vesicles, bullae and pustules. Most of the patients (68.7%) showed more than one type of skin lesion.

With the exception of symmetrical peripheral gangrene, we did not find differences in the cutaneous manifestations of the different pathogenic mechanisms. Symmetrical peripheral gangrene is defined as symmetrical distal ischemic damage at two or more sites in the absence of large vessel obstruction.⁴⁵ Classically, it accompanies infectious diseases, although it has also been described in combination with other conditions. Clinically, it manifests as extreme cold, pallor and pain in the affected areas. These symptoms progress to acrocyanosis and, if not reversed, to frank gangrene, often with hemorrhagic bullae. The ischemic changes begin in the skin of the distal extremities and may eventually progress proximally to involve the entire extremity; the nose, ears, genitalia and scalp can also be affected. Distal pulses remain intact.⁴⁵⁻⁴⁸ Any condition that critically diminishes the supply of blood, nutrient or oxygen to acral areas for a prolonged period can lead to the appearance of this entity.⁴⁶ Up to 85% of patients with symmetrical peripheral gangrene have associated disseminated intravascular coagulation.⁴⁵ Five of our patients showed clinical findings consistent with symmetrical peripheral gangrene; four of them had blood test results compatible with DIC. Another relevant finding pertaining to the cutaneous presentation of septic vasculitis refers to the fact that although most of our patients presented with generalized lesions, cutaneous lesions were localized in 12 patients (37.5%). Petechiae were more common in patients with generalized cutaneous lesions than in those with localized lesions, but no other differences regarding the type of cutaneous lesion could be demonstrated. Because of the rapid onset of disease in most cases, we do not think that these localized lesions represented the beginning of a generalized picture.

Cutaneous involvement is common to several microorganisms. Ecthyma gangrenosum was traditionally considered a pathognomonic sign of sepsis caused by

Pseudomonas.^{33,49,50} However, numerous other organisms have subsequently been reported to cause clinically identical lesions.⁵¹⁻⁵⁴ We observed two patients in whom findings were consistent with the diagnosis of ecthyma gangrenosum, both of whom had *Pseudomonas* septicemia.

Mortality in our series was 28.1%, which was better than expected. The overall mortality rate in sepsis has been estimated to be 50% and most studies report mortality rates of 40-80%.⁴ In terms of specific conditions, mortality caused by meningococemia ranges between 18% and 53%,⁵⁵ and that caused by infectious purpura fulminans has been reported to be 43%.²⁶

Histopathologically, septic vasculopathy differs from conventional small-vessel neutrophilic vasculitis in the following findings: occlusive luminal thrombi; less leukocytoclasia; more common deep dermal and arteriolar involvement; marked hemorrhaging, and frequent intra-epidermal pustules with epidermal necrosis.^{12,56} Some authors have erroneously referred to septic vasculitis as non-leukocytoclastic vasculitis.¹¹ Biopsy specimens from patients with DIC are characterized by fibrin, platelets or mixed thrombi in the capillaries and venules, extravasated red blood cells, and a mild or absent perivascular infiltrate of inflammatory cells; epidermal necrosis and sub-epidermal blood-filled bullae can also be observed.⁵⁷ Consistent with the results of other authors,¹³ we found that vascular abnormalities associated with systemic sepsis involve a wide spectrum of histopathologic findings. In addition, the intensity and locations of these findings are very variable. It is noteworthy that we found occlusive intraluminal thrombi in all skin samples. These thrombi are often widely distributed and involve the superficial and deep vascular plexus in most cases (71.9%). Marked hemorrhaging was found in 68.8% of samples and epidermal involvement in 56.3%. Inflammatory infiltrate was present in most samples (81.3%) and was apparent in many cases of DIC. Of note, 25.0% of the biopsies revealed fibrinoid necrosis; therefore, the presence of this characteristic does not exclude the diagnosis of septic vasculopathy. Bacterial invasion of the vessel wall was seen in 21% of samples.

The four main pathogenic mechanisms of sepsis-induced vascular damage are DIC, direct pathogen invasion, immune-mediated vasculitis and septic embolization.^{8-10,31,32} More than one mechanism can be involved in an individual case.¹⁰ Our study shows that although only one mechanism was implicated in most patients (59.4%), some cases met the criteria for two or more mechanisms. Six patients could not be included in any of our pathogenic groups.

We observed that *Meningococcus* was more frequent in NISPs than in ISPs. This finding is consistent with the

literature, in which meningococcemia is described in most cases as a disease occurring in previously healthy people.¹⁶ Cutaneous manifestations seemed to be similar in both groups, with the exception of pustules, which were more common in ISPs. No further clinical differences could be demonstrated and it is noteworthy that prognosis was similar in both groups. Regarding histopathologic characteristics, bacteria within the vessel wall were more common in ISPs: the immunosuppressed state means that microorganisms are probably more numerous and easy to identify. We have no explanation for the more common presence of fibrinoid necrosis in ISPs.

In conclusion, septic vasculopathy can be caused by a myriad of microorganisms. Clinical presentation is very variable and does not depend on the microorganism or the pathogenic mechanism, with the exception of symmetrical peripheral gangrene, which is commonly associated with DIC. Histopathologically, it is essentially a thrombo-occlusive vasculopathy with variable morphology. Cutaneous lesions are an early event and their emergence enables a rapid diagnosis.

Acknowledgments

We are grateful to Jesús Garrido Garcia, Psychology Department (Universidad Autónoma de Madrid), Madrid, Spain, who helped us to perform the statistical study.

References

- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992; 20: 864–874.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530–538.
- Rangel-Frausto MS. Sepsis: still going strong. *Arch Med Res* 2005; 36: 672–681.
- Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29: S109–116.
- Robboy SJ, Mihm MC, Colman RW, et al. The skin in disseminated intravascular coagulation. Prospective analysis of thirty-six cases. *Br J Dermatol* 1973; 88: 221–229.
- Nadel S, Kroll JS. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. *FEMS Microbiol Rev* 2007; 31: 71–83.
- Ramos-e-Silva M, Pereira AL. Life-threatening eruptions due to infectious agents. *Clin Dermatol* 2005; 23: 148–156.
- Kingston ME, Mackey D. Skin clues in the diagnosis of life-threatening infections. *Rev Infect Dis* 1986; 8: 1–11.
- Auwaerter PG, Provost TT. Septicemia. In: Provost TT, Flynn JA, eds. *Cutaneous Medicine. Cutaneous Manifestations of Systemic Disease*. London: BC Decker, 2001: 524–529.
- Rodriguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 39–47.
- Ackerman A. Specific diagnosis; septic vasculitis. In: Ackerman AB, Chongchitnant N, Sanchez J, Guo Y, Bennin B, Reichel M, Randall MB, eds. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Disease. An Algorithmic Method Based on Pattern Analysis*, 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1997: 727–728.
- Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol* 2006; 28: 486–506.
- Carlson JA, Chen KR. Cutaneous pseudovasculitis. *Am J Dermatopathol* 2007; 29: 44–55.
- Ackerman AB. Hemorrhagic bullae in gonococcemia. *N Engl J Med* 1970; 282: 793–794.
- Ackerman AB, Miller RC, Shapiro L. Gonococcemia and its cutaneous manifestations. *Arch Dermatol* 1965; 91: 227–232.
- Salzman MB, Rubin LG. Meningococcemia. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 709–725.
- Ragunathan L, Ramsay M, Borrow R, et al. Clinical features, laboratory findings and management of meningococcal meningitis in England and Wales: report of a 1997 survey. *Meningococcal meningitis: 1997 survey report. J Infect* 2000; 40: 74–79.
- Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol* 2009; 145: 24–33.
- Carlson JA. The histological assessment of cutaneous vasculitis. *Histopathology* 2010; 56: 3–23.
- van Deuren M, van Dijke BJ, Koopman RJ, et al. Rapid diagnosis of acute meningococcal infections by needle aspiration or biopsy of skin lesions. *BMJ* 1993; 306: 1229–1232.
- Texereau M, Roblot P, Dumars A, et al. The usefulness of skin culture in the diagnosis of chronic meningococcemia. *J Intern Med* 1997; 242: 519–520.
- Periappuram M, Taylor MR, Keane CT. Rapid detection of meningococci from petechiae in acute meningococcal infection. *J Infect* 1995; 31: 201–203.
- Sotto MN, Langer B, Hoshino-Shimizu S, et al. Pathogenesis of cutaneous lesions in acute meningococcemia in humans: light, immunofluorescent, and electron microscopic studies of skin biopsy specimens. *J Infect Dis* 1976; 133: 506–514.
- Arend SM, Lavrijsen AP, Kuijken I, et al. Prospective controlled study of the diagnostic value of skin biopsy in patients with presumed meningococcal disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 643–649.
- Shapiro L, Teisch JA, Brownstein MH. Dermatohistopathology of chronic gonococcal sepsis. *Arch Dermatol* 1973; 107: 403–406.

- 26 Childers BJ, Cobanov B. Acute infectious purpura fulminans: a 15-year retrospective review of 28 consecutive cases. *Am Surg* 2003; 69: 86–90.
- 27 Ward KM, Celebi JT, Gmyrek R, et al. Acute infectious purpura fulminans associated with asplenia or hyposplenism. *J Am Acad Dermatol* 2002; 47: 493–496.
- 28 Garcia-Porrúa C, Gonzalez-Gay MA. Bacterial infection presenting as cutaneous vasculitis in adults. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 471–473.
- 29 Garcia-Patos V, Barnadas MA, Domingo P, et al. [Cutaneous vasculitis during bacteremia caused by *Meningococcus* serogroup B]. *Rev Clin Esp* 1992; 190: 311–313.
- 30 Scherer R, Braun-Falco O. Alternative pathway complement activation: a possible mechanism inducing skin lesions in benign gonococcal sepsis. *Br J Dermatol* 1976; 95: 303–309.
- 31 Abu-Nassar H, Hill N, Fred HL, et al. Cutaneous manifestations of gonococcemia. A review of 14 cases. *Arch Intern Med* 1963; 112: 731–737.
- 32 Pagnoux C, Cohen P, Guillemin L. Vasculitides secondary to infections. *Clin Exp Rheumatol* 2006; 24: 571–81.
- 33 Greene SL, Su WP, Muller SA. Ecthyma gangrenosum: report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases. *J Am Acad Dermatol* 1984; 11: 781–787.
- 34 Conti T, Barnett B. The diagnostic challenge of infective endocarditis: cutaneous vasculitis leading to the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Board Fam Pract* 2001; 14: 451–456.
- 35 Wisplinghoff H, Bischoff T, Tallent SM, et al. Nosocomial bloodstream infections in US hospitals: analysis of 24,179 cases from a prospective nationwide surveillance study. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 309–317.
- 36 Mitt P, Adamson V, Loivukene K, et al. Epidemiology of nosocomial bloodstream infections in Estonia. *J Hosp Infect* 2009; 71: 365–370.
- 37 Cobos Martínez FMMP. Nosocomial bacteremia: epidemiology and current antimicrobial drugs resistances. *Rev Clin Esp* 2005; 205: 108–112.
- 38 Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. *Am J Med Sci* 2006; 332: 339–345.
- 39 Levesque H, Marie I. [Infection and vascular purpura]. *J Mal Vasc* 1999; 24: 177–182.
- 40 Fanning WL, Aronson M. Osler node, Janeway lesions, and splinter hemorrhages. *Arch Dermatol* 1977; 113: 648–649.
- 41 Loewe R, Gattringer KB, Petzelbauer P. Janeway lesions with inconspicuous histological features. *J Cutan Pathol* 2009; 36: 1095–1098.
- 42 Gunson TH, Oliver GF. Osler's nodes and Janeway lesions. *Australas J Dermatol* 2007; 48: 251–255.
- 43 Cardullo AC, Silvers DN, Grossman ME. Janeway lesions and Osler's nodes: a review of histopathologic findings. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 1088–1090.
- 44 Monk BE. The prevalence of splinter hemorrhages. *Br J Dermatol* 1980; 103: 183–185.
- 45 Knight TT Jr, Gordon SV, Canady J, et al. Symmetrical peripheral gangrene: a new presentation of an old disease. *Am Surg* 2000; 66: 196–199.
- 46 Molos MA, Hall JC. Symmetrical peripheral gangrene and disseminated intravascular coagulation. *Arch Dermatol* 1985; 121: 1057–1061.
- 47 Davis MP, Byrd J, Lior T, et al. Symmetrical peripheral gangrene due to disseminated intravascular coagulation. *Arch Dermatol* 2001; 137: 139–140.
- 48 Pedraz J, Delgado-Jimenez Y, Gonzalez-De Arriba A, et al. Peripheral symmetrical gangrene. *Clin Exp Dermatol* 2009; 34: 552–554.
- 49 Boisseau AM, Sarlangue J, Perel Y, et al. Perineal ecthyma gangrenosum in infancy and early childhood: septicemic and non-septicemic forms. *J Am Acad Dermatol* 1992; 27: 415–418.
- 50 Gucluer H, Ergun T, Demircay Z. Ecthyma gangrenosum. *Int J Dermatol* 1999; 38: 299–302.
- 51 Reich HL, Williams Fadeyi D, Naik NS, et al. Non-pseudomonal ecthyma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: S114–117.
- 52 Rodot S, Lacour JP, van Elslande L, et al. Ecthyma gangrenosum caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Dermatol* 1995; 34: 216–217.
- 53 Del Pozo J, Garcia-Silva J, Almagro M, et al. Ecthyma gangrenosum-like eruption associated with *Morganella morganii* infection. *Br J Dermatol* 1998; 139: 520–521.
- 54 Aygencel G, Dizbay M, Sahin G. *Burkholderia cepacia* as a cause of ecthyma gangrenosum-like lesion. *Infection* 2008; 36: 271–273.
- 55 Kirsch EA, Barton RP, Kitchen L, et al. Pathophysiology, treatment and outcome of meningococcemia: a review and recent experience. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 967–978; quiz 79.
- 56 Magro CM, Crowson AN. The cutaneous neutrophilic vascular injury syndromes: a review. *Semin Diagn Pathol* 2001; 18: 47–58.
- 57 McKee PH, Calonje E, Granter SR. Vascular diseases. In: McKee PH, Calonje E, Granter SR, eds. *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*, 3rd edn, Vol. 1. London: Elsevier Mosby, 2005: 763–764.

Vasculopatía séptica

Y. Delgado-Jiménez^a, J. Fraga^b, J. Fernández-Herrera^a y A. García-Díez^a

^aServicio de Dermatología. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

^bServicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España.

Resumen. La sepsis es una de las principales causas de mortalidad en todo el mundo. Se desconoce la frecuencia con la que aparecen lesiones cutáneas en el contexto de una sepsis, pero en la mayoría de los casos constituyen una de las manifestaciones iniciales, que permitirán un diagnóstico precoz, de esta grave enfermedad que puede comprometer la vida. Se han descrito 4 mecanismos fisiopatológicos fundamentales por los que se producen lesiones cutáneas en el contexto de una sepsis: a) coagulación intravascular diseminada; b) invasión directa del microorganismo de la pared vascular; c) vasculitis de mecanismo inmune y d) embolismo séptico. Se sabe que estos mecanismos no son excluyentes y en un mismo paciente se pueden solapar varios de ellos. En esta revisión analizaremos cada uno de estos mecanismos, las manifestaciones clínicas que inducen y los hallazgos anatomopatológicos que se pueden encontrar en la biopsia cutánea.

Palabras clave: vasculitis séptica, vasculopatía séptica, coagulación intravascular diseminada, embolismo séptico, vasculitis e infección.

SEPTIC VASCULOPATHY

Abstract. Sepsis is one of the commonest causes of death around the world. The real frequency of cutaneous lesions in the setting of sepsis is unknown, but when they appear, they are usually one of the earliest signs of sepsis, thus allowing a rapid diagnosis of this potentially life-threatening condition. Four are the main physiopathologic mechanisms that can induce cutaneous lesions in sepsis: a) disseminated intravascular coagulation; b) direct vessel wall invasion by the microorganism; c) immune-mediated vasculitis, and d) septic embolism. We know that more than one of these mechanisms can appear in one single patient. In this review, we analyse these four mechanisms, their clinical presentation, and the histological findings that can be found in the cutaneous biopsy.

Key words: septic vasculitis, septic vasculopathy, disseminated intravascular coagulation, septic embolism, vasculitis and infection.

Introducción

La sepsis, síndrome de respuesta inflamatoria aguda debido a una infección^{1,2}, continúa siendo una importante causa de morbilidad y mortalidad. La mortalidad global oscila entre el 10 y el 90%^{3,4}, constituyendo la decimoprimer causa de muerte en Estados Unidos⁴.

La frecuencia con la que aparecen lesiones cutáneas en el contexto de una sepsis no es bien conocida, aunque existen referencias de algunas patologías concretas. En una serie de pacientes con coagulación intravascular diseminada (CID),

se vio que 33 de 45 pacientes (73,3%) presentaban manifestaciones cutáneas⁵. Por otro lado, más del 80% de los pacientes con meningococemia desarrollan lesiones en la piel⁶. Las manifestaciones cutáneas suelen aparecer en las fases iniciales de la sepsis, por lo que constituyen una clave importante para el diagnóstico y tratamiento precoces⁷.

Los mecanismos fisiopatológicos por los que se producen las lesiones cutáneas en la sepsis son fundamentalmente cuatro: a) CID; b) invasión directa de la pared vascular por la bacteria o el hongo; c) vasculitis de mecanismo inmune, y d) embolismo a distancia de los microorganismos⁸⁻¹⁰. Sin embargo, estos mecanismos no son excluyentes, y en un mismo paciente se pueden superponer varios de ellos.

Coagulación intravascular diseminada

La CID es "un síndrome adquirido que se caracteriza por la activación intravascular de la coagulación debido a diferentes causas"¹¹. La activación de la coagulación genera fi-

Correspondencia:
Yolanda Delgado Jiménez.
Servicio de Dermatología.
Hospital Universitario de La Princesa.
C/ Diego de León, 62.
28006 Madrid. España.
ydelgado@aevd.es



Figura 1. Placas purpúricas con ampollas de contenido hemático en un paciente con coagulación intravascular diseminada.

brina, que se deposita en los vasos sanguíneos con la consiguiente oclusión de los mismos y el compromiso de la irrigación sanguínea de órganos y sistemas¹². A su vez se produce un consumo de las proteínas de la coagulación y las plaquetas, que ocasionarán hemorragias graves. En el diagnóstico de la CID es condición *sine qua non* la presencia de una enfermedad subyacente que pueda asociarse a CID, y que además se cumplan una serie de criterios analíticos¹¹.

La generación de trombos en la CID se debe a la activación de la vía extrínseca de la coagulación¹². Las endotoxinas y la bacteriemia inducen la producción de citocinas proinflamatorias que activan las células mononucleares y endoteliales. Estas generarán y liberarán factor tisular, que se une al factor VIIa y activa la cascada de la coagulación (vía extrínseca). A su vez existe un déficit de los mecanismos anticoagulantes y de fibrinólisis¹³ que impedirán el control de la producción y la eliminación de estos trombos.

La enfermedad subyacente que con más frecuencia produce CID es la infección, en particular la sepsis bacteriana^{12,14}. El 14-32% de los pacientes con sepsis grave desarrollan CID. Aunque cualquier microorganismo puede ser

responsable, los que se ven implicados más frecuentemente son los gramnegativos, en especial por *N. meningitidis*⁵, pero también se han descrito casos con otros patógenos como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, estreptococos del grupo A y B, *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas* sp., entre otros^{15,16}.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas de la CID se deben a la isquemia que producen los trombos y a la hemorragia que ocasiona el consumo de las proteínas de la coagulación y las plaquetas¹². La trombosis provocará fracaso en múltiples órganos, que se suele manifestar como insuficiencia renal, alteración de la conciencia y coma, hipoxia e insuficiencia respiratoria. Los fenómenos hemorrágicos se pueden presentar como hemorragia gastrointestinal y vaginal, hemorragia de las glándulas suprarrenales (síndrome de Waterhouse-Friedrichsen)^{12,17}.

Las lesiones cutáneas son con frecuencia el primer signo de la CID⁵. Habitualmente se manifiestan en forma de petequias y placas purpúricas, que pueden evolucionar a la formación de ampollas hemorrágicas (fig. 1). Uno de los primeros signos suele ser la hemorragia en los lugares de punción de catéteres, o en la extracción de sangre.

Existen dos entidades que en ocasiones se utilizan como sinónimo de CID y que en la mayoría de los casos se acompañan de esta, pero que tienen características clínicas distintivas: la púrpura *fulminans* y la gangrena simétrica periférica. La púrpura *fulminans* se caracteriza por la necrosis hemorrágica de la piel debido a la trombosis vascular asociada a la CID^{15,16}, y su mortalidad alcanza el 50%. Las lesiones cutáneas se presentan inicialmente como una zona de hipersensibilidad cutánea, que evoluciona a eritema y petequias. Estas lesiones progresan rápidamente para formar placas purpúricas induradas, de bordes bien delimitados e irregulares. Posteriormente pueden sufrir necrosis que se traduce en la aparición de ampollas y vesículas, y el cuadro finaliza formando escaras adheridas^{15,18}. Las zonas que se afectan predominantemente y con mayor severidad son la parte distal de las extremidades, normalmente de forma simétrica. Las lesiones se extienden proximalmente, llegando incluso a afectar a toda la superficie cutánea de manera difusa (fig. 2)¹⁸.

La gangrena simétrica periférica hace referencia a la isquemia simétrica de dos o más zonas distales de las extremidades, la punta de la nariz, la parte distal de las orejas y en ocasiones los genitales, en ausencia de obstrucción de los vasos de gran calibre¹⁹. Se asocia frecuentemente, aunque no siempre, a sepsis y a CID. En la presentación clínica destaca la frialdad, palidez y dolor de las partes afectas, que evolucionan a acrocianosis con una coloración entre gris metalizado y púrpura, con bordes irregulares muy bien de-



Figura 2. Paciente con púrpura *fulminans* secundaria a una meningococemia, que desarrolló lesiones purpúricas generalizadas en menos de 24 horas desde el inicio del cuadro séptico.



Figura 3. Caso de gangrena simétrica periférica que muestra placas necróticas de bordes muy bien delimitados, que afectan la parte distal de ambos miembros inferiores. Estas placas se han necrosado y han formado ampollas de contenido hemático.

limitados. Estas lesiones pueden evolucionar a necrosis franca con la aparición de ampollas y escaras^{5,19} (fig. 3). Los pulsos periféricos son palpables.

Anatomía patológica

En la biopsia cutánea se encuentran trombos de plaquetas y/o fibrina en las vénulas y capilares y extravasación hemática de intensidad variable, más acentuada en los casos de púrpura *fulminans* (fig. 4). Las lesiones iniciales carecen de infiltrado inflamatorio, o este es muy escaso, pero en las lesiones evolucionadas se observa un discreto infiltrado inflamatorio de linfocitos y polimorfonucleares. En estas lesiones más tardías se puede ver necrosis epidérmica y ampollas subepidérmicas de contenido hemático²⁰.

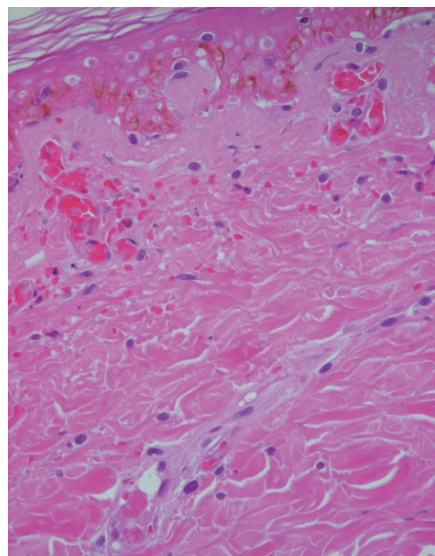


Figura 4. Imagen histológica de coagulación intravascular diseminada que muestra moderada extravasación hemática y trombos de fibrina ocluyendo las luces vasculares. El infiltrado inflamatorio es mínimo. (Hematoxilina-eosina, x20).

Invasión directa de la pared vascular

En general se piensa que muchas de las lesiones purpúricas que aparecen en el contexto de una septicemia contienen bacterias⁹. Estas bacterias invadirían la pared vascular provocando el daño endotelial y las lesiones cutáneas. El microorganismo que se ha visto implicado más frecuentemente es el meningococo, aunque se pueden ver otros organismos, como gonococo²¹.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones cutáneas más típicas son las lesiones purpúricas. En las fases iniciales se aprecian pequeñas máculas que aumentan; en otras ocasiones puede presentarse en forma de vesículas, nódulos y necrosis⁸. El tipo de lesión más frecuente en los casos de meningococemia son las petequias (50-60% de los pacientes)^{22,23}. Las petequias suelen comenzar en los tobillos, muñecas y axilas, y se pueden extender y afectar a cualquier parte del cuerpo, incluidas las mucosas, aunque en general respetan palmas y plantas. También se pueden localizar agrupadas en las zonas de



Figura 5. En casos de sepsis por *Pseudomonas* sp. pueden aparecer lesiones compatibles con ectima gangrenoso, con placas que evolucionan a ampollas hemorrágicas, con un halo eritemato-violáceo.

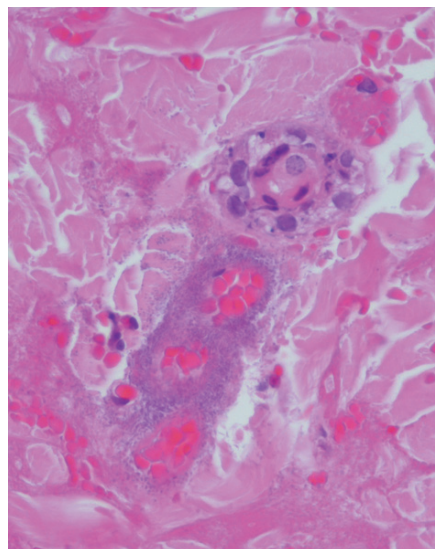


Figura 6. Se observan abundantes bacilos invadiendo la pared vascular. (Hematoxilina-eosina, x200).

presión. El número de lesiones puede aumentar muy rápidamente en unas pocas horas.

Una entidad con características clínicas distintivas es el ectima gangrenoso. Clásicamente es considerada una lesión cutánea específica de la infección por *Pseudomonas* sp.^{24,25}, pero se han visto lesiones similares en infecciones por otros muchos microorganismos como *Citrobacter freundii*²⁶, *Aeromonas hydrophila*²⁷, *Klebsiella pneumoniae*²⁸, *Morganella morganii*²⁹, *Serratia marcescens*, *Fusarium* sp.^{30,31}, *Candida* sp.³² y *Mucor*³³, entre otros. Las lesiones pueden ser únicas o múltiples, y las localizaciones más frecuentes son la zona glútea y perineal y las axilas, aunque pueden aparecer en cualquier parte del cuerpo²⁴. Debuta como máculas eritematosas indoloras, sobre las que pueden existir vesículas, que rápidamente evolucionan a ampollas o pústulas. La progresión natural es a la formación de úlceras con escaras negro-grisáceas adherentes y un halo eritematoso periférico (fig. 5).

Anatomía patológica

El estudio histológico de las lesiones purpúricas en la meningococemia y gonococemia muestra trombosis dérmica y hemorragia. Se pueden evidenciar abundantes microorganismos en las células endoteliales, los leucocitos y los trombos y en el material extravasado^{21,34-36}. Es posible encontrar infiltrado neutrofílico en torno a los vasos sanguíneos, así como de forma difusa por la dermis. Además puede existir necrosis epidérmica y ampollas subepidérmicas.

Algunos autores consideran que el ectima gangrenoso es una forma de vasculitis consecuencia de la invasión del microorganismo de la media y la adventicia de los vasos³⁷. En las biopsias cutáneas se observa necrosis de la epidermis y la dermis superior y un infiltrado inflamatorio mixto. En los márgenes se aprecia vasculitis necrotizante con trombosis vascular. Se pueden ver numerosos microorganismos entre los haces de colágeno, y a veces en la media y la adventicia de los vasos sanguíneos^{24,38} (fig. 6).

Vasculitis de mecanismo inmune

La sepsis también puede producir una vasculitis neutrofílica de pequeño vaso de mecanismo inmune^{8,9}. La mayoría de estas vasculitis se producen por una reacción de hipersensibilidad de tipo III (reacción de Arthus), debida a la formación de inmunocomplejos que se depositan en la pared vascular. Se produce una activación del complemento que desencadena toda la cascada de acontecimientos necesaria para generar el infiltrado inflamatorio de la pared y la subsiguiente lesión del vaso³⁹.

Este mecanismo se ha descrito clásicamente en los casos de meningococemia^{8,9,40-42} y gonococemia^{36,43-45}, pero se observa en infecciones inducidas por otros muchos patógenos como *Acinetobacter*, *Fusobacterium avium*, *Enterococcus fae-*



Figura 7. Afectación simétrica de ambos miembros inferiores como placas purpúricas de bordes bien delimitados.

*calis*⁴⁶, *Brucella* sp.⁴⁷, *Staphylococcus aureus*⁴⁸, *Streptococcus* sp., *Mycobacteria*, *Rickettsia*, virus, hongos, protozoos e infecciones por helmintos³⁹.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones suelen presentarse como lesiones hemorrágicas, habitualmente petequias, lesiones purpúricas palpables, pústulas y vesículas⁴⁹. La localización más habitual son las extremidades inferiores, de forma simétrica⁵⁰ (fig. 7), aunque puede aparecer por toda la superficie cutánea. En ocasiones la clínica cutánea es indistinguible de una vasculitis leucocitoclástica idiopática.

Anatomía patológica

Histológicamente se considera una variante de vasculitis neutrofílica de pequeño vaso, con leucocitoclasia y necrosis fibrinoide (fig. 8), que afectaría a toda la dermis, con trombos que contienen neutrófilos, bacterias y fibrina y que puede presentar neutrofilia extravascular, en ocasiones formando microabscesos⁵¹. Las características que la diferenciarían de una vasculitis neutrofílica idiopática serían: a) la aparición de trombos intraluminales; b) la presencia de menos detritus nuclear; c) la afectación más profunda en la dermis, pudiendo verse lesión en las arteriolas; d) extravasación hemática más llamativa, y e) la presencia habitual de pústulas subepidérmicas e intraepidérmicas y de necrosis epidérmica^{49,52}.

Embolismo séptico

El último de los mecanismos fisiopatológicos responsable de la vasculopatía séptica es la liberación de émbolos sép-

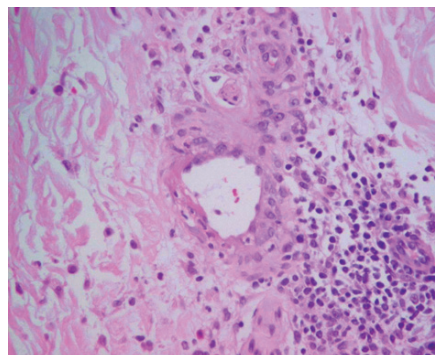


Figura 8. Imagen histológica que muestra necrosis fibrinoide e infiltrado perivascular en un paciente con una vasculitis séptica. (Hematoxilina-eosina, x100).

ticos. Virtualmente cualquier organismo puede producir émbolos sépticos que se depositen en la parte distal del árbol vascular y produzcan lesiones cutáneas. Este mecanismo se ha descrito más frecuentemente en las lesiones cutáneas de la endocarditis bacteriana por diversos organismos^{8,9,53} y en las lesiones sépticas que se producen por pseudoaneurismas infectados tras la realización de procedimientos endovasculares⁵⁴⁻⁵⁸ o dispositivos endovasculares infectados⁵⁹.

Manifestaciones clínicas

Las lesiones cutáneas descritas son placas purpúricas, pústulas y lesiones hemorrágicas⁸. Merecen una mención especial los nódulos de Osler, las lesiones de Janeway y las hemorragias en astilla, hallazgos frecuentemente relacionados con la endocarditis bacteriana, aunque también se han identificado en otras muchas enfermedades.

Los nódulos de Osler son lesiones transitorias en forma de nódulos, dolorosos, eritematosos, con el centro pálido, localizados en la zona ventral de los dedos de las manos y de los pies, y en ocasiones en las palmas y plantas⁵⁹. Las lesiones de Janeway son lesiones indoloras, hemorrágicas, habitualmente múltiples, discretamente infiltradas, que aparecen en las plantas y las palmas y en los brazos y piernas^{53,59}. Las hemorragias subungueales en astilla son un hallazgo muy inespecífico, un porcentaje elevado de la población las presenta sin que implique que padecen una patología infecciosa de base⁶⁰. En caso de encontrarlas en un paciente séptico han de alertar ante la presencia de una posible endocarditis (fig. 9).



Figura 9. Paciente con una endocarditis por *S. aureus* que presentaba hemorragias subungueales en astilla en los dedos de las manos.

Anatomía patológica

Las lesiones cutáneas mostrarán microémbolos sépticos obstruyendo los vasos sanguíneos. Es frecuente encontrar infiltrado inflamatorio agudo en torno a los vasos sanguíneos de la dermis.

Conflicto de intereses

Declaramos no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20:864-74.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003;29:530-8.
3. Rangel-Frausto MS. Sepsis: still going strong. *Arch Med Res.* 2005;36:672-81.
4. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* 2001;29:S109-16.
5. Robboy SJ, Mihm MC, Colman RW, Minna JD. The skin in disseminated intravascular coagulation. Prospective analysis of thirty-six cases. *Br J Dermatol.* 1973;88:221-9.
6. Nadel S, Kroll JS. Diagnosis and management of meningococcal disease: the need for centralized care. *FEMS Microbiol Rev.* 2007;31:71-83.
7. Ramos-e-Silva M, Pereira AL. Life-threatening eruptions due to infectious agents. *Clin Dermatol.* 2005;23:148-56.
8. Kingston ME, Mackey D. Skin clues in the diagnosis of life-threatening infections. *Rev Infect Dis.* 1986;8:1-11.
9. Provost TT, Flynn JA. Cutaneous medicine. Cutaneous manifestations of systemic diseases. London: BC Decker; 2001. p. 487-500.
10. Rodríguez-Pla A, Stone JH. Vasculitis and systemic infections. *Curr Opin Rheumatol.* 2006;18:39-47.
11. Taylor FB Jr., Toh CH, Hoots WK, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. *Thromb Haemost.* 2001;86:1327-30.
12. Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? *Crit Care Clin.* 2005;21:449-67.
13. Levi M. Pathogenesis and treatment of disseminated intravascular coagulation in the septic patient. *J Crit Care.* 2001;16:167-77.
14. Levi M, Ten Cate H. Disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med.* 1999;341:586-92.
15. Betrosian AP, Berlet T, Agarwal B. Purpura fulminans in sepsis. *Am J Med Sci.* 2006;332:339-45.
16. Meiners PM, León-Villapalos J, Dziewulski P. Pneumococcal septicemia with Purpura fulminans in an 11-month-old child. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2006;59:1377-80.
17. Baglin T. Disseminated intravascular coagulation: diagnosis and treatment. *BMJ.* 1996;312:683-7.
18. Darmstadt GL. Acute infectious purpura fulminans: pathogenesis and medical management. *Pediatr Dermatol.* 1998;15:169-83.
19. Knight TT Jr., Gordon SV, Canady J, Rush DS, Browder W. Symmetrical peripheral gangrene: a new presentation of an old disease. *Am Surg.* 2000;66:196-9.
20. McKee PH, Calonje E, Granter SR. Vascular disorders. En: McKee PH, Calonje E, Granter SR, editors. *Pathology of the skin with clinical correlations.* Vol 1. 3th ed. London: Elsevier; 2005. p. 763-4.
21. Ackerman AB, Miller RC, Shapiro L. Gonococcemia and its cutaneous manifestations. *Arch Dermatol.* 1965;91:227-32.
22. Salzman MB, Rubin LG. Meningococemia. *Infect Dis Clin North Am.* 1996;10:709-25.
23. Periappuram M, Taylor MR, Keane CT. Rapid detection of meningococci from petechiae in acute meningococcal infection. *J Infect.* 1995;31:201-3.
24. Greene SL, Su WP, Muller SA. Ecthyma gangrenosum: report of clinical, histopathologic, and bacteriologic aspects of eight cases. *J Am Acad Dermatol.* 1984;11:781-7.
25. Sevinsky LD, Vicens C, Ballesteros DO, Stengel F. Ecthyma gangrenosum: a cutaneous manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:104-6.
26. Reich HL, Williams Fadeyi D, Naik NS, Honig PJ, Yan AC. Nonpseudomonal ecthyma gangrenosum. *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:S114-7.
27. Wolff RL, Wiseman SL, Kitchens CS. *Aeromonas hydrophila* bacteremia in ambulatory immunocompromised hosts. *Am J Med.* 1980;68:238-42.
28. Rodot S, Lacour JP, van Elslande L, Castanet J, Desruelles F, Ortonne JP. Ecthyma gangrenosum caused by *Klebsiella pneumoniae*. *Int J Dermatol.* 1995;34:216-7.
29. Del Pozo J, García-Silva J, Almagro M, Martínez W, Nicolas R, Fonseca E. Ecthyma gangrenosum-like eruption associated with *Morganella morganii* infection. *Br J Dermatol.* 1998;139:520-1.
30. Prins C, Chavaz P, Tamm K, Hauser C. Ecthyma gangrenosum-like lesions: a sign of disseminated *Fusarium* infection in the neutropenic patient. *Clin Exp Dermatol.* 1995;20:428-30.
31. Chi CC, Wang SH. Disseminated cutaneous *Fusarium moniliforme* infections in a leukemic child. *Int J Dermatol.* 2007;46:487-9.

32. Fine JD, Miller JA, Harrist TJ, Haynes HA. Cutaneous lesions in disseminated candidiasis mimicking ecthyma gangrenosum. *Am J Med.* 1981;70:1133-5.
33. Hata TR, Johnson RA, Barnhill R, Dover JS. Ecthymalike lesions on the leg of an immunocompromised patient. Primary cutaneous mucormycosis. *Arch Dermatol.* 1995;131:833-4; 836-7.
34. Hazelzet JA. Diagnosing meningococemia as a cause of sepsis. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:S50-4.
35. Sotto MN, Langer B, Hoshino-Shimizu S, de Brito T. Pathogenesis of cutaneous lesions in acute meningococemia in humans: light, immunofluorescent, and electron microscopic studies of skin biopsy specimens. *J Infect Dis.* 1976;133:506-14.
36. Shapiro L, Teisch JA, Brownstein MH. Dermatohistopathology of chronic gonococcal sepsis. *Arch Dermatol.* 1973;107:403-6.
37. Duman M, Ozdemir D, Yis U, Koroglu TF, Oren O, Berktaş S. Multiple erythematous nodules and ecthyma gangrenosum as a manifestation of *Pseudomonas aeruginosa* sepsis in a previously healthy infant. *Pediatr Dermatol.* 2006;23:243-6.
38. Weedon D. *Skin Pathology.* 2nd ed. London: Churchill Livingstone; 2002. p. 620.
39. Carlson JA, Ng BT, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: diagnostic criteria, classification, epidemiology, etiology, pathogenesis, evaluation and prognosis. *Am J Dermatopathol.* 2005;27:504-28.
40. García-Patos V, Barnadas MA, Domingo P, Esquiús J, de Moragas JM. [Cutaneous vasculitis during bacteremia caused by *Meningococcus* serogroup B]. *Rev Clin Esp.* 1992;190:311-3.
41. Harwood CA, Stevens JC, Orton D, Bull RC, Paige D, Lessing MPA, et al. Chronic meningococcaemia: a forgotten meningococcal disease. *Br J Dermatol.* 2005;153:669-71.
42. Jennens ID, O'Reilly M, Yung AP. Chronic meningococcal disease. *Med J Aust.* 1990;153:556-9.
43. Ackerman AB. Hemorrhagic bullae in gonococemia. *N Engl J Med.* 1970;282:793-4.
44. Scherer R, Braun-Falco O. Alternative pathway complement activation: a possible mechanism inducing skin lesions in benign gonococcal spesis. *Br J Dermatol.* 1976;95:303-9.
45. Ostlere LS, Harris D, Johnson M, Rustin MH. Gastrointestinal and cutaneous vasculitis associated with gonococcal infection in an HIV-seropositive patient. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29:276-8.
46. García-Porrúa C, González-Gay MA. Bacterial infection presenting as cutaneous vasculitis in adults. *Clin Exp Rheumatol.* 1999;17:471-3.
47. Nagore E, Sánchez-Motilla JM, Navarro V, Febrer MI, Aliaga A. Leukocytoclastic vasculitis as a cutaneous manifestation of systemic infection caused by *Brucella melitensis*. *Cutis.* 1999;63:25-7.
48. Conti T, Barnet B. The diagnostic challenge of infective endocarditis: cutaneous vasculitis leading to the diagnosis of infective endocarditis. *J Am Board Fam Pract.* 2001;14:451-6.
49. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous vasculitis update: small vessel neutrophilic vasculitis syndromes. *Am J Dermatopathol.* 2006;28:486-506.
50. Levesque H, Marie I. [Infection and vascular purpura]. *J Mal Vasc.* 1999;24:177-82.
51. Magro CM, Crowson AN. The cutaneous neutrophilic vascular injury syndromes: a review. *Semin Diagn Pathol.* 2001;18:47-58.
52. Carlson JA, Chen KR. Cutaneous pseudovasculitis. *Am J Dermatopathol.* 2007;29:44-55.
53. Vinson RP, Chung A, Elston DM, Keller RA. Septic microemboli in a Janeway lesion of bacterial endocarditis. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35:984-5.
54. Izumi AK, Samlaska CP, Hew DW, Bruno PP. Septic embolization arising from infected pseudoaneurysms following percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report of 2 cases and review of the literature. *Cutis.* 2000;66:447-52.
55. Frazee BW, Flaherty JP. Septic endarteritis of the femoral artery following angioplasty. *Rev Infect Dis.* 1991;13:620-3.
56. Evans BH, Goldstein EJ. Increased risk of infection after repeat percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Infect Control.* 1987;15:125-6.
57. Brummitt CF, Kravitz GR, Granrud GA, Herzog CA. Femoral endarteritis due to *Staphylococcus aureus* complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Med.* 1989;86:822-4.
58. Dickman FN, Moore IB. Mycotic aneurysms: a case report of a popliteal mycotic aneurysm. *Ann Surg.* 1968;167:590-4.
59. Fanning WL, Aronson M. Osler node, Janeway lesions, and splinter hemorrhages. *Arch Dermatol.* 1977;113:648-9.
60. Monk BE. The prevalence of splinter haemorrhages. *Br J Dermatol.* 1980;103:183-5.